

WO0024712

Publication Title:

VITAMIN D3 DERIVATIVES AND REMEDIES FOR INFLAMMATORY
RESPIRATORY DISEASES CONTAINING THE SAME

Abstract:

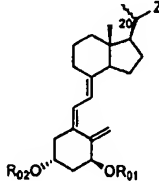
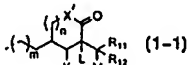
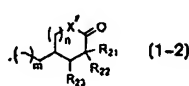
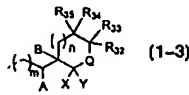

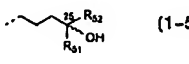
Abstract of WO0024712

Compounds represented by general formula (1), wherein R01 and R02 are each independently hydrogen or a hydroxyl-protecting group; and Z is a group represented by general formula (1-1), (1-2), (1-3), (1-4) or (1-5). These compounds are useful as active ingredients of the remedies for inflammatory respiratory diseases, malignant tumor, articular rheumatism, osteoporosis, true diabetes, hypertension, alopecia, acne, psoriasis, dermatitis, hypercalcemia, hypofunction of accessory thyroid, or metabolic disorder of cartilage. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide ad5

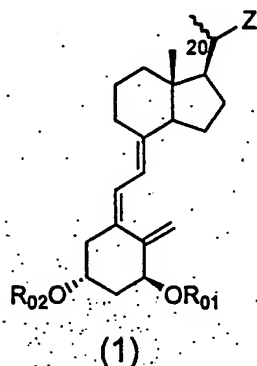
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.



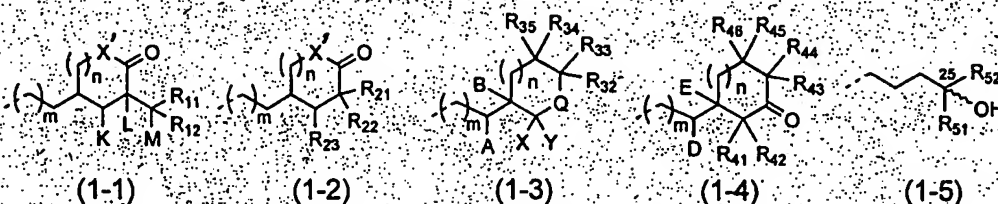
<p>(51) 国際特許分類 C07C 401/00, C07F 7/18, A61K 31/59, A61P 3/02, 3/14, 11/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/24712</p> <p>(43) 国際公開日 2000年5月4日(04.05.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05826</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月22日(22.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/302321 1998年10月23日(23.10.98) 特願平10/362827 1998年12月21日(21.12.98) 特願平10/365207 1998年12月22日(22.12.98) 特願平10/365208 1998年12月22日(22.12.98) 特願平10/365209 1998年12月22日(22.12.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 竹之内一弥(TAKENOUCHI, Kazuya)[JP/JP] 高 清志(GAO, Qingzhi)[CN/JP] 真鍋健次(MANABE, Kenji)[JP/JP] 十川 亮(SOGAWA, Ryo)[JP/JP] 高野泰宏(TAKANO, Yasuhiro)[JP/JP]</p>		<p>石塚誠一(ISHIZUKA, Seiichi)[JP/JP] 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: VITAMIN D₃ DERIVATIVES AND REMEDIES FOR INFLAMMATORY RESPIRATORY DISEASES CONTAINING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 ビタミンD₃誘導体およびそれを用いる炎症性呼吸器疾患治療剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p>  <p>(1-1)</p>  <p>(1-2)</p>  <p>(1-3)</p>  <p>(1-4)</p>  <p>(1-5)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (1), wherein R₀₁ and R₀₂ are each independently hydrogen or a hydroxyl-protecting group; and Z is a group represented by general formula (1-1), (1-2), (1-3), (1-4) or (1-5). These compounds are useful as active ingredients of the remedies for inflammatory respiratory diseases, malignant tumor, articular rheumatism, osteoporosis, true diabetes, hypertension, alopecia, acne, psoriasis, dermatitis, hypercalcemia, hypofunction of accessory thyroid, or metabolic disorder of cartilage.</p>		

下記一般式 (1)



(式中、 R_{01} 、 R_{02} はそれぞれ独立に水素原子、または水酸基の保護基を表す。

Z は下記式 (1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5) のいずれかを表す。



この化合物は、炎症性呼吸器疾患、悪性腫瘍、関節リウマチ、骨粗鬆症、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、乾癬症、皮膚炎、高カルシウム血症、副甲状腺機能低下症、軟骨代謝異常疾患の治療剤の有効成分となる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LJ	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BF	ベナン	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BJ	ベナン	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CD	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CN	中国	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェコ	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

ビタミンD₃誘導体およびそれを用いる炎症性呼吸器疾患治療剤

5

技術分野

- 本発明は医薬品として有用なビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物、それらを用いる治療剤、およびそれらを含有する医薬組成物に関する。さらに詳しくは、好中球浸潤抑制作用やビタミンD₃アンタゴニスト作用を有する1 α -ヒドロキシビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物、それらを有効成分とする炎症性呼吸器疾患やビタミンD₃過剰作用に基づく疾患の治療剤、およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

- 15 活性型ビタミンD₃誘導体は小腸でのカルシウム吸収促進作用を有し、骨では骨吸収、骨形成を調節するなどの作用を有し、種々のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療剤として使用されている。近年ではこれらの作用に加えて、免疫調節作用、細胞増殖抑制作用や細胞分化誘導作用が見いだされ、例えば悪性腫瘍治療剤（特開昭57-149224号公報）、関節リウマチ治療剤（特開昭56-26820号公報）、
20 抗アレルギー剤（特開昭63-107928号公報、イギリス特許2260904号明細書（GB2260904-A））、乾癬治療剤（特開平3-68009号公報）、トロンボキサンA₂の産生に起因する疾患の治療剤（特開平5-294834号公報）、湿疹、皮膚炎治療剤（特開平7-291868号公報）等への適応が検討されている。
- 25 気道感染は病原体が気道の感染予防機構を乗り越えて侵入した際に成立する病態で、気管支拡張薬や去痰薬のような気道クリアランスを改善させる治療を根幹とする。しかし、感染により急性増悪をきたした場合には起炎菌に対して抗菌剤治療を強力に行う治療が主体である。ところが、ほとんどの基礎疾患は急性増悪を繰り返すたびに確実に悪化してゆくことが多い。さらにMRSA等の耐性菌の出現により抗菌剤に頼り
30 すぎる現在の治療が見直されつつある。
- 最近、慢性下気道感染症に対するエリスロマイシンの少量長期投与の有用性が報告され、注目されている。慢性下気道感染症とは慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、および気管支拡張症等にみられる細菌感染を総称したものである（他に感染を伴う気管支喘息、慢性肺気腫、肺結核後遺症などが含まれることもある）。これらは疾患名
35 は異なるが、いずれも多量の膿性痰、労作性呼吸困難、低酸素血症などの共通した病態をとることが知られている。エリスロマイシンの作用機序に関しては単なる抗菌力

に基づくものではないと推測されており、細菌そのものよりむしろそれに伴って気道に集積する炎症細胞、特に好中球に作用しているものと理解されている。すなわち、感染に基づく種々の刺激により好中球が組織に浸潤して、プロテアーゼや活性酸素を放出し、これが上皮傷害、繊毛運動障害、粘液過分泌をもたらす呼吸生理作用に悪影響を及ぼしていること、そしてエリスロマイシンがこれらの過程に作用しているものと考えられている。このような考えから、好中球の肺組織浸潤を抑制あるいはその機能を抑制する薬剤は炎症性呼吸困難、例えば慢性下気道感染症の治療剤として有用といえる。

一方、疾患等によりビタミンD産生のコントロールが異常になり、生体内濃度が上昇して生理作用が過剰に発現すると、ビタミンD過剰に基づく種々の疾患が引き起こされる。例えば、サルコイドーシスでは造腫瘍性マクロファージ様細胞がビタミンDを過剰に産生することが知られており（ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（J. Clin. Invest.）、64巻、218-225頁、1979年）、この結果、高カルシウム血症が発症する。この治療には主に糖質コルチコイドが用いられているが、大量の糖質コルチコイドの長期投与により副作用が認められている。一方、ビタミンDは細胞内に存在するビタミンDレセプターを介して生理作用を発現することが知られているので、過剰発現したビタミンDの作用を抑制するにはレセプターを介した作用発現に対する特異的なビタミンD₃アンタゴニストが有効であると考えられる。

ところで、活性型ビタミンD₃は生体内においての副甲状腺ホルモン（以下、PTHともいう）の産生量を調節しており、活性型ビタミンD₃の産生増加によりPTHはその産生が低下する。したがって、ビタミンD₃アンタゴニストを用いれば、活性型ビタミンD₃の産生増加によるPTH産生低下を是正し、さらにはPTHの産生を促進することが可能と考えられる。PTHの産生低下により種々の疾患が起こることが知られており、その一つとして副甲状腺機能低下症が挙げられる。この治療としてはPTHの投与が理想であると考えられるが、これまでのところ経口投与可能なPTH製剤は開発されていない。一方、ビタミンD₃アンタゴニストは経口投与することが可能なので、副甲状腺機能低下症の理想的な治療剤として有用であると考えられる。

また、PTHは軟骨細胞の増殖・分化、軟骨基質合成に対する作用（セルラー・アンド・カルシウム（Cellular and Calcium）、16巻、112-122頁、1994年）、カルシファイド・ティッシュ・インターナショナル（Calcified Tissue International）、50巻、61-66頁、1992年）、骨芽細胞に対する増殖促進作用（エンドクリノロジー（Endocrinology）、118巻、2445-2449頁、1986年）、コラーゲン合成促進作用（ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（J. Clin. Invest.）、83巻、60-65頁、1989年）等が報告

されている。これらの報告はPTHが軟骨代謝異常疾患、骨代謝異常疾患に対する有効な治療剤になりうることを示しており、実際に筋注剤を用いて臨床での骨形成作用が検討されている。しかしながら、筋注剤には半減期が短い、一過性の体内濃度上昇に関連すると思われる骨の過形成が起こるなどの問題がある。一方、ビタミンD₃アンタゴニストは経口投与することが可能なので、これらの問題を解決することができ、軟骨代謝異常疾患、骨代謝異常疾患の理想的な治療剤として有用であると考えられる。

本発明の化合物に関する先行技術には以下のようなものがある。

国際公開WO 95/33716号明細書には、ビタミンD₃側鎖として α -メチルラクトン構造、 α -メチレンラクトン構造をもつ化合物が骨形成促進作用を有することが示されている。しかしながら、本発明で開示する化合物には上記の化合物は含まれておらず、また同明細書中には記載の化合物が好中球浸潤抑制作用やビタミンD₃アンタゴニスト作用を有するか否かについては何の記載も示唆もなされていない。

米国特許US 5354872号公報には、ビタミンD₃側鎖として α -ヒドロキシラクトン構造および α -ヒドロキシ α -アルキルラクトン構造を持つ化合物の製造法が示されている。しかしながら、本発明で開示する化合物には上記の化合物は含まれておらず、また同公報中には記載の化合物が好中球浸潤抑制作用やビタミンD₃アンタゴニスト作用を有するか否かについては何の記載も示唆もなされていない。

ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、48巻、4433-4436頁、1983年)、米国特許US 5604257号公報等にはビタミンD₃側鎖として α -ヒドロキシ α -メチルラクトン構造を持つ化合物が示されており、後者の公報には高カルシウム血症、制癌剤、骨粗鬆症などの治療剤として適応が示唆されている。しかしながら、本発明で開示する化合物には上記の化合物は含まれておらず、また上記の文献中には記載の化合物が好中球浸潤抑制作用やビタミンD₃アンタゴニスト作用を有するか否かについては何の記載も示唆もなされていない。

国際公開WO 95/33716号明細書には、ビタミンD₃側鎖25位の置換基としてカルボキシル基またはエステル基を持つ化合物が骨形成促進作用を有することが示されている。しかしながら、これらの化合物はビタミンD₃側鎖25位の置換基としてアミド基、アルキルカルボニル基、ヒドロキシアルキル基を持つ本発明の化合物と明らかに相違しており、また同明細書には記載の化合物が好中球浸潤抑制作用やビタミンD₃アンタゴニスト作用を有するか否かについては何の記載も示唆もなされていない。

国際公開WO 94/07853号明細書には、ビタミンD₃側鎖25位の置換基としてカルボキシル基、エステル基、アミド基、チオエステル基、シアノ基を持つ化合物が細胞分化誘導作用を有することが示されている。しかしながら、この公報におい

てはビタミンD₃側鎖25位の置換基としてカルボキシ基、エステル基、アミド基、チオエステル基、シアノ基と同時にカルボニル基、塩素原子、フッ素原子、トリフルオロメチル基、アルキル基を有し、また24位には水酸基またはアルコキシ基を有し、さらに22位と23位の結合は二重結合である化合物を開示している。本発明の化合物は25位の置換基としてアミド基、アルキルカルボニル基、ヒドロシアルキル基と同時に水酸基を有しており、24位は無置換であり、22位と23位の結合は単結合であり、同公報記載の化合物と明らかに相違している。また同公報には記載の化合物が好中球浸潤抑制作用やビタミンD₃アンタゴニスト作用を有するか否かについては何の記載も示唆もなされていない。

10

発明の開示

したがって、本発明の目的は、好中球浸潤抑制作用を有する炎症性呼吸器疾患治療剤として有効な新規ビタミンD₃誘導体を提供することである。

また、本発明の目的は、ビタミンD₃アンタゴニスト作用を有するビタミンD₃過剰作用に基づく疾患の治療剤として有効な新規ビタミンD₃誘導体を提供することである。

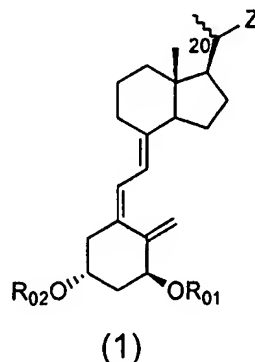
また、本発明の目的は、それらビタミンD₃誘導体を有効成分として用いた炎症性呼吸器疾患の治療方法を提供することである。

また、本発明の目的は、それらビタミンD₃誘導体を有効成分として用いたビタミンD₃過剰作用に基づく疾患の治療方法を提供することである。

さらに、本発明の目的は、それらビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。

本発明によれば、本発明の上記目的は、下記一般式(1)

25

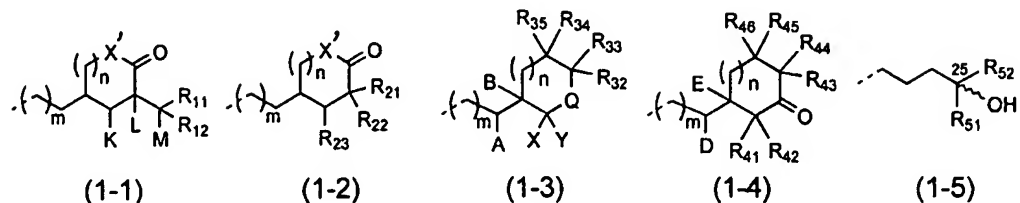


(式中、R₀₁およびR₀₂はそれぞれ独立に水素原子、トリメチルシリル基、トリエチ

ルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、メトキシメチル基、またはテトラヒドロ-4*H*-ピラン-2-イル基を表す。

Zは下記式(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)のいずれかを表す。

5



上記式(1-1)～(1-5)中、

mは0～2の整数を表す。

10 nは0～2の整数を表す。

X'は酸素原子またはNHを表す。

R₁₁およびR₁₂は同一または異なり、水素原子またはC₁～C₄のアルキル基を表す。

15 K、L、Mは、すべて水素原子；Mが水素原子で、KとLが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す；Kが水素原子で、LとMが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す、のいずれかを表す。

20 R₂₁、R₂₂、およびR₂₃は同一または異なり、水素原子；水酸基；カルボキシ基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基；C₁～C₄のアルキルオキシカルボニル基；C₂～C₅のアシルオキシ基；C₁～C₄のアルキルオキシ基；または水酸基、C₂～C₅のアシルオキシ基、もしくはC₁～C₄のアルキルオキシ基で置換されているてもよいC₁～C₄のアルキル基を表し；R₂₁とR₂₂は一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにC₃～C₆の環状アルキル基を表してもよい。

25 Qは>C(=F)-R₃₁あるいは>N-R₃₁を表し、ここでR₃₁は水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基；C₂～C₅のアシルオキシ基；C₁～C₄のアルキルオキシ基；または水酸基、C₂～C₅のアシルオキシ基、もしくはC₁～C₄のアルキルオキシ基で置換されているてもよいC₁～C₄のアルキル基を表す。

R₃₂、R₃₃、R₃₄、およびR₃₅は同一または異なり、水素原子、水酸基、C₁～C₄のアルキル基、またはC₂～C₅のアシルオキシ基を表す。

30 A、Bは同一または異なり、水素原子または水酸基を表すか、両者一緒になって単結合を表し、明示された単結合とともに二重結合を形成する。

X、Yは両者一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を表す

か、どちらか一方が水素原子で他方が水酸基であるか、どちらか一方が水素原子で他方が $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基であることを表す。

- 5 R_{41} 、 R_{42} は同一または異なり、水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表すか、または両者一緒になって $C_1 \sim C_5$ のアルキリデン基を表すか、またはそれらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表す。

- 10 R_{43} 、 R_{44} は同一または異なり、水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表すか、または両者一緒になって $C_1 \sim C_5$ のアルキリデン基を表すか、またはそれらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表す。

- 15 R_{45} 、 R_{46} は同一または異なり、水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

- 20 D、Eはともに水素原子を表すか、Dは水酸基でEは水素原子を表すか、DとE両者一緒になって単結合を表して明示された単結合とともに二重結合を表すか、またはEは R_{41} と一緒に単結合を表して明示された単結合とともに二重結合を表し、この場合、Dは水素原子または水酸基を表し、 R_{42} は水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

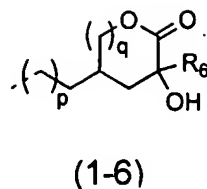
- 25 R_{51} は $-\text{CONR}_{511}\text{R}_{512}$ 、 $-\text{COR}_{513}$ 、または $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_{514}\text{R}_{515}$ を表し、ここで R_{511} および R_{512} は同一または異なり、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、または両者一緒になって結合する窒素原子とともに $C_3 \sim C_8$ の窒素含有アルキル環あるいはモルホリノ基を表し、 R_{513} 、 R_{514} 、および R_{515} は同一または異なり、
30 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

R_{52} はメチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはペンタフルオロエチル基を表す。

ただし、下記の化合物 (a)、(b)、(c) を除く。

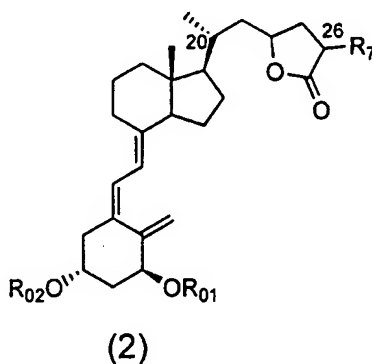
- 35 (a) R_{21} と R_{22} 、 R_{32} と R_{33} 、 R_{34} と R_{35} 、 R_{41} と R_{42} 、 R_{43} と R_{44} 、 R_{45} と R_{46} のうちいずれかの組み合わせが、ともに水酸基であるか、ともにアルキルオキシ基であるか、水酸基とアルキルオキシ基である化合物。

(b) 上記式 (1) で Z が下記式 (1-6)



- 5 (式中、p および q は 0 または 1 の整数を表し、R₆ は水素原子または C₁ ~ C₄ のアルキル基を表す。) で表される化合物。

(c) 下記式 (2)



10

(式中、R₀₁ および R₀₂ は上記式 (1) の定義と同じであり、20 位の立体配置は (R) 配置であり、R₇ はメチル基またはメチレン基を表す。ただし、R₇ がメチレン基を表す場合、R₇ と 26 位との結合は二重結合を表す。)

- 15 で表されるビタミン D₃ 誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物により達成される。

上記式 (1) 中、化合物構造中に不斉炭素を含有する場合には、特に指定がない限りその立体配置は (S) 配置、(R) 配置のいずれであってもよい。また、L と M、A と B、D と E、あるいは E と R₄₁ が一緒になって二重結合を形成する場合には、二重結合の配置は (E) 配置、(Z) 配置のいずれであってもよい。さらに、本発明にはこれらの各種異性体の任意の割合の混合物も含まれる。

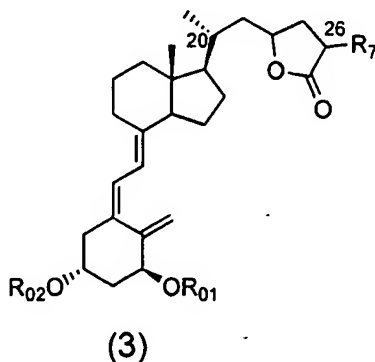
また、本発明によれば、本発明の上記目的は、有効成分として治療有効量の上記ビタミン D₃ 誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する炎症性呼吸器疾患の治療方法により達成される。

- 25 また、本発明によれば、本発明の上記目的は、有効成分として治療有効量の上記ビタミン D₃ 誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有するビタミン D₃ 過剰作

用に基づく疾患の治療方法により達成される。

また、本発明によれば、本発明の上記目的は、上記ビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物と製薬学的に許容される単体とからなる医薬組成物により達成される。

- 5 さらに、本発明の上記目的は、治療有効量の下記一般式(3)で表されるビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する、炎症性呼吸器疾患治療剤により達成される。



10

(式中、R₀₁、R₀₂、およびR₇は上記式(2)の定義に同じ。)

発明を実施するための最良の形態

本発明における用語の定義は以下の通りである。

- 15 C₂~C₅のアシルオキシ基とは、炭素数2から5の直鎖、分岐鎖、あるいは環状の脂肪族炭化水素カルボニルオキシ基を表す。例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、パレリルオキシ、イソパレリルオキシ、ピバロイルオキシ、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロプロピルアセトキシ、シクロブチルカルボニルオキシなどを具体的な基として挙げる事ができる。

- 20 C₁~C₄のアルキルオキシ基とは、炭素数1から4の直鎖、分岐鎖、あるいは環状の脂肪族炭化水素オキシ基を表す。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、シクロプロピルメチルオキシ基などを具体的な基として挙げる事ができる。

- 25 C₁~C₄のアルキルオキシカルボニル基とは、炭素数1から4の直鎖、分岐鎖、あるいは環状の脂肪族炭化水素オキシカルボニル基を表す。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、シクロプロピルメチルオキシカルボニル基などを具体的な基として挙げる事ができる。

$C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基とは、炭素数3から6の環状の脂肪族炭化水素基を表す。例えば、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などを具体的な基として挙げることができる。

$C_3 \sim C_8$ の窒素含有アルキル環とは、炭素数3から8であり、環のなかに窒素原子を含む、脂肪族炭化水素環を表す。例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン環などを具体的な基として挙げることができる。

水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基とは、水酸基、炭素数2から5のアシルオキシ基、または炭素数1から4のアルキルオキシ基によって任意の位置が置換されている、炭素数1から4の直鎖、分岐鎖、あるいは環状の脂肪族炭化水素基を表す。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、アセトキシエチル、プロピオニルオキシエチル、ブチリルオキシエチル、アセトキシプロピル、プロピオニルオキシプロピル、ブチリルオキシプロピル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシプロピル基などを挙げるすることができる。

上記式(1)中、 R_{01} および R_{02} はそれぞれ独立に水素原子、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、メトキシメチル基、またはテトラヒドロ-4H-ピラン-2-イル基を表す。これらのなかでも R_{01} および R_{02} がともに水素原子、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基が好ましく、さらには水素原子である場合が最も好ましい。

上記式(1)中、Zは下記式(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)のいずれかを表す。

上記式(1)中、mは0~2の整数を表す。なかでも0または1が好ましい。

上記式(1)中、nは0~2の整数を表す。なかでも0または1が好ましい。

上記式(1)中、X'は酸素原子またはNHを表す。なかでも酸素原子が好ましい。

上記式(1)中、 R_{11} および R_{12} は同一または異なり、水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。なかでも水素原子、メチル基、またはエチル基が好ましい。

上記式(1)中、K、L、Mは、すべて水素原子；Mが水素原子で、KとLが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す；Kが水素原子で、LとMが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す、のいずれかを表す。なかでも、Mが水素原子で、KとLが一緒になって単結合を表し明示

された単結合とともに二重結合を形成；Kが水素原子で、LとMが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を形成する場合は好ましく、さらにはKが水素原子で、LとMが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を形成する場合は最も好ましい。

- 5 上記式(1)中、 R_{21} 、 R_{22} 、および R_{23} は同一または異なり、水素原子；水酸基；カルボキシ基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシカルボニル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し； R_{21} と R_{22} は一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表してもよい。
- 10 なかでも、 R_{21} および R_{22} が同一または異なり、水素原子、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、または R_{21} と R_{22} は一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表す場合は好ましく、さらには水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、または両者一緒になって結合する炭素原子とともにシクロプロピル基を形成する場合は特に好ましい。また、 R_{23} としては水素原子または水酸基が好ましい。

- R_{21} 、 R_{22} 、および R_{23} の組み合わせとしては、(a) R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} がすべて水素原子、(b) R_{21} および R_{22} がメチル基で、 R_{23} が水素原子、(c) R_{21} と R_{22} の組み合わせがメチル基と水酸基で、 R_{23} が水素原子、(d) R_{21} と R_{22} の組み合わせがメチル基と水酸基で、 R_{23} が水酸基、(e) R_{21} と R_{22} は一緒になって結合する炭素原子とともにシクロプロピル基を形成し、 R_{23} が水素原子であるものが好ましい。
- 20

- 上記式(1)中、Qは $>C(-F)-R_{31}$ あるいは $>N-R_{31}$ を表し、ここで R_{31} は水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。なかでも R_{31} としては水素原子；水酸基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基が好ましく、さらには水素原子、水酸基、またはメチル基が最も好ましい。
- 25

- 30 上記式(1)中、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、および R_{35} は同一または異なり、水素原子、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基を表す。なかでも水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基が好ましく、さらには水素原子が最も好ましい。

- 上記式(1)中、A、Bは同一または異なり、水素原子、水酸基を表すか、両者一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を形成する。なかでもA、Bがともに水素原子であるか、Aが水酸基でBが水素原子であるか、AとB両者一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を形成する場合は好まし
- 35

い。

- 上記式(1)中、X、Yは両者一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を表すか、どちらか一方が水素原子で他方が水酸基であるか、どちらか一方が水素原子で他方が $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基であることを表す。なかでも、X、
 5 Yは両者一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を表す場合が好ましい。

- 上記式(1)中、 R_{41} 、 R_{42} は同一または異なり、水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアル
 10 キルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。また、両者一緒になって $C_1 \sim C_5$ のアルキリデン基を表すか、それらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表す。なかでも、ともに水素原子または両者一緒になってメチレン基を表す場合が好ましい。

- 上記式(1)中、 R_{43} 、 R_{44} は同一または異なり、水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアル
 15 キルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。また、両者一緒になって $C_1 \sim C_5$ のアルキリデン基を表すか、それらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表す。なかでも、ともに水素原子または両者一緒になってメチレン基を表す場合が好ましい。
 20

- 上記式(1)中、 R_{45} 、 R_{46} は同一または異なり、水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアル
 キルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアル
 25 キルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。なかでも水素原子、水酸基、メチル基、またはエチル基が好ましく、さらには水素原子が最も好ましい。

- 上記式(1)中、D、Eはともに水素原子を表すか、Dは水酸基でEは水素原子を表すか、DとE両者一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す。またEは R_{41} と一緒に単結合を表し明示された単結合とともに二重結合
 30 を表すこともでき、この場合、Dは水素原子または水酸基を表し、 R_{42} は水素原子；水酸基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。なかでもD、Eがともに水素原子であるか、DとE両者一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を形成するか、Dが水素原子でEは R_{41} と一緒に
 35 になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を形成する場合が好ましい。

- 上記式(1)中、 R_{51} は $-\text{CONR}_{511}\text{R}_{512}$ 、 $-\text{COR}_{513}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{514}\text{R}_{515}$ を表し、ここで R_{511} および R_{512} は同一または異なり、水素原子、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ のアルキル基、または両者一緒になって結合する窒素原子とともに $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ の窒素含有アルキル環あるいはモルホリノ基を表し、 R_{513} 、 R_{514} 、および R_{515} は同一または異なり、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ のアルキル基を表す。なかでも R_{51} としては $-\text{CONR}_{511}\text{R}_{512}$ 、 $-\text{COR}_{513}$ が好ましい。また、 R_{511} および R_{512} としてはメチル基またはエチル基であるか、両者一緒になってそれらが結合する窒素原子とともにアジリジン環、ピロリジン環、ペペリジン環またはモルホリノ環を形成する場合は好ましい。 R_{513} 、 R_{514} 、および R_{515} としてはメチル基またはエチル基が好ましい。
- 10 上記式(1)中、 R_{52} はメチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはペンタフルオロエチル基を表す。なかでもメチル基が好ましい。

- 本発明のビタミン D_3 誘導体は必要に応じてその医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。そのような溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノール、*t*-ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF、DMSO等を挙げることができる。特に、水、メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチルを好ましいものとして挙げることができる。
- 20

- 上記式(1)で表される本発明のビタミン D_3 誘導体の好ましい具体例を示すと、表1-1-1、1-2-1、1-3-1、1-3-2、1-4-1、1-4-2、1-5-1の通りである。なおこれらの化合物において、化合物構造中に不斉炭素を含有する場合には、特に指定がない限りその立体配置は(S)配置および(R)配置のもの両方を含む。LとM、AとB、DとE、あるいはEと R_{41} が一緒になって二重結合を形成する場合には、二重結合の配置は(E)配置および(Z)配置のもの両方を含む。なお、判読の便宜のため、“ CH_2 ”を“ $\text{CH}2$ ”と表記するなど、表中では添え字部分を通常の大きさで記載している。
- 25

表 1-1-1

化合物構造式： 式 (1)、 $Z = (1-1)$

化合物No.	R01, R02	X'	m	n	R11, R12	K, L, M
1101(*)	H, H	酸素原子	0	0	H, H	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1102	H, H	酸素原子	0	0	H, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1103	H, H	酸素原子	0	0	H, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1104	H, H	酸素原子	0	0	Me, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1105	H, H	酸素原子	0	0	Me, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1106	H, H	酸素原子	0	0	Et, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1107	H, H	酸素原子	0	0	H, H	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1108	H, H	酸素原子	0	0	H, Me	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1109	H, H	酸素原子	0	0	H, Et	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1110	H, H	酸素原子	0	0	Me, Me	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1111	H, H	酸素原子	0	0	Me, Et	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1112	H, H	酸素原子	0	0	Et, Et	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1113(*)	H, H	酸素原子	0	0	H, H	K, L, M = 水素原子
1114	H, H	酸素原子	0	0	H, Me	K, L, M = 水素原子
1115	H, H	酸素原子	0	0	H, Et	K, L, M = 水素原子
1116	H, H	酸素原子	0	0	Me, Me	K, L, M = 水素原子
1117	H, H	酸素原子	0	0	Me, Et	K, L, M = 水素原子
1118	H, H	酸素原子	0	0	Et, Et	K, L, M = 水素原子
1119	H, H	酸素原子	0	1	H, H	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1120	H, H	酸素原子	0	1	H, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1121	H, H	酸素原子	0	1	H, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1122	H, H	酸素原子	0	1	Me, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1123	H, H	酸素原子	0	1	Me, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1124	H, H	酸素原子	0	1	Et, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1125	H, H	酸素原子	0	1	H, H	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1126	H, H	酸素原子	0	1	H, Me	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1127	H, H	酸素原子	0	1	H, Et	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1128	H, H	酸素原子	0	1	Me, Me	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1129	H, H	酸素原子	0	1	Me, Et	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1130	H, H	酸素原子	0	1	Et, Et	K, L = 二重結合、M = 水素原子
1201	H, H	酸素原子	1	0	H, H	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1202	H, H	酸素原子	1	0	H, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1203	H, H	酸素原子	1	0	H, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1204	H, H	酸素原子	1	0	Me, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1205	H, H	酸素原子	1	0	Me, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1206	H, H	酸素原子	1	0	Et, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1207	H, H	酸素原子	1	1	H, H	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1208	H, H	酸素原子	1	1	H, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1209	H, H	酸素原子	1	1	H, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1210	H, H	酸素原子	1	1	Me, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1211	H, H	酸素原子	1	1	Me, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合

1212	H, H	酸素原子	1	1	Et, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1301	H, H	NH	0	0	H, H	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1302	H, H	NH	0	0	H, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1303	H, H	NH	0	0	H, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1304	H, H	NH	0	0	Me, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1305	H, H	NH	0	0	Me, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1306	H, H	NH	0	0	Et, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1307	H, H	NH	0	1	H, H	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1308	H, H	NH	0	1	H, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1309	H, H	NH	0	1	H, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1310	H, H	NH	0	1	Me, Me	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1311	H, H	NH	0	1	Me, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合
1312	H, H	NH	0	1	Et, Et	K = 水素原子、L, M = 二重結合

(*) 構造式 (1) 中、20位の立体が (R) 配置のものを除く

表 1-2-1

化合物構造式： 式 (1)、 $Z = (1-2)$

化合物 No.	R01, R02	X'	m	n	R21, R22	R23
2101	H, H	酸素原子	0	0	H, H	H
2102	H, H	酸素原子	0	0	Me, Me	H
2103	H, H	酸素原子	0	0	Et, Et	H
2104	H, H	酸素原子	0	0	Me, OH	OH
2105	H, H	酸素原子	0	0	(CH ₂) ₂	H
2106	H, H	酸素原子	0	1	H, H	H
2107	H, H	酸素原子	0	1	Me, Me	H
2108	H, H	酸素原子	0	1	Et, Et	H
2109	H, H	酸素原子	0	1	Me, OH	H
2110	H, H	酸素原子	0	1	Me, OH	OH
2111	H, H	酸素原子	0	1	(CH ₂) ₂	H
2201	H, H	NH	0	0	H, H	H
2202	H, H	NH	0	0	Me, Me	H
2203	H, H	NH	0	0	Et, Et	H
2204	H, H	NH	0	0	Me, OH	H
2205	H, H	NH	0	0	Me, OH	OH
2206	H, H	NH	0	0	(CH ₂) ₂	H
2207	H, H	NH	0	1	H, H	H
2208	H, H	NH	0	1	Me, Me	H
2209	H, H	NH	0	1	Et, Et	H
2210	H, H	NH	0	1	Me, OH	H
2211	H, H	NH	0	1	Me, OH	OH
2212	H, H	NH	0	1	(CH ₂) ₂	H
2301	H, H	酸素原子	1	0	H, H	H
2302	H, H	酸素原子	1	0	Me, Me	H
2303	H, H	酸素原子	1	0	Et, Et	H
2304	H, H	酸素原子	1	0	Me, OH	OH
2305	H, H	酸素原子	1	0	(CH ₂) ₂	H

表 1-3-1

化合物構造式： 式 (1)、Z = (1-3)

化合物No.	R01, R02	Q	m	n	A, B	X, Y	R31	R32, R33	R34, R35
3101	H, H	>C(-F)-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3102	H, H	>C(-F)-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3103	H, H	>C(-F)-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3104	H, H	>C(-F)-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3105	H, H	>C(-F)-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3106	H, H	>C(-F)-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3107	H, H	>C(-F)-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3108	H, H	>C(-F)-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3109	H, H	>C(-F)-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3110	H, H	>C(-F)-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3111	H, H	>C(-F)-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3112	H, H	>C(-F)-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3113	H, H	>C(-F)-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3114	H, H	>C(-F)-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3115	H, H	>C(-F)-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3116	H, H	>C(-F)-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3201	H, H	>C(-F)-R31	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3202	H, H	>C(-F)-R31	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3203	H, H	>C(-F)-R31	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3204	H, H	>C(-F)-R31	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3205	H, H	>C(-F)-R31	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3206	H, H	>C(-F)-R31	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3207	H, H	>C(-F)-R31	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3208	H, H	>C(-F)-R31	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3209	H, H	>C(-F)-R31	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3210	H, H	>C(-F)-R31	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3211	H, H	>C(-F)-R31	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3212	H, H	>C(-F)-R31	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3301	H, H	>C(-F)-R31	0	0	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3302	H, H	>C(-F)-R31	1	0	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3303	H, H	>C(-F)-R31	0	1	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3304	H, H	>C(-F)-R31	1	1	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3305	H, H	>C(-F)-R31	0	0	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3306	H, H	>C(-F)-R31	1	0	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3307	H, H	>C(-F)-R31	0	1	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3308	H, H	>C(-F)-R31	1	1	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3309	H, H	>C(-F)-R31	0	0	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3310	H, H	>C(-F)-R31	1	0	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3311	H, H	>C(-F)-R31	0	1	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3312	H, H	>C(-F)-R31	1	1	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H

表 1-3-2

化合物構造式： 式 (1)、Z = (1-3)

化合物No.	R01, R02	Q	m	n	A, B	X, Y	R31	R32, R33	R34, R35
3401	H, H	>N-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3402	H, H	>N-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3403	H, H	>N-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3404	H, H	>N-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	H	H, H	H, H
3405	H, H	>N-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3406	H, H	>N-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3407	H, H	>N-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3408	H, H	>N-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3409	H, H	>N-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3410	H, H	>N-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3411	H, H	>N-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3412	H, H	>N-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3413	H, H	>N-R31	0	0	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3414	H, H	>N-R31	1	0	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3415	H, H	>N-R31	0	1	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3416	H, H	>N-R31	1	1	二重結合	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3501	H, H	>N-R31	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3502	H, H	>N-R31	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3503	H, H	>N-R31	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3504	H, H	>N-R31	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3505	H, H	>N-R31	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3506	H, H	>N-R31	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3507	H, H	>N-R31	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3508	H, H	>N-R31	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3509	H, H	>N-R31	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3510	H, H	>N-R31	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3511	H, H	>N-R31	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3512	H, H	>N-R31	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3513	H, H	>N-R31	0	0	A=OH, B=H	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3514	H, H	>N-R31	1	0	A=OH, B=H	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3515	H, H	>N-R31	0	1	A=OH, B=H	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3516	H, H	>N-R31	1	1	A=OH, B=H	カルボニル基	OH	H, H	H, H
3601	H, H	>N-R31	0	0	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3602	H, H	>N-R31	1	0	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3603	H, H	>N-R31	0	1	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3604	H, H	>N-R31	1	1	A=H, B=H	カルボニル基	H	H, H	H, H
3605	H, H	>N-R31	0	0	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3606	H, H	>N-R31	1	0	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3607	H, H	>N-R31	0	1	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3608	H, H	>N-R31	1	1	A=H, B=H	カルボニル基	Me	H, H	H, H
3609	H, H	>N-R31	0	0	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H

3610	H, H	>N-R31	1	0	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3611	H, H	>N-R31	0	1	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H
3612	H, H	>N-R31	1	1	A=H, B=H	カルボニル基	Et	H, H	H, H

表 1-4-1

化合物構造式： 式 (1)、Z = (1-4)

5

化合物No.	R01, R02	m	n	D, E	E, R41	R41, R42	R43, R44	R45, R46
4101	H, H	0	0	D=H, E=H	-	H, H	H, H	H, H
4102	H, H	0	0	D=H, E=H	-	H, H	メチレン	H, H
4103	H, H	0	0	D=H, E=H	-	H, OH	メチレン	H, H
4104	H, H	0	0	D=H, E=H	-	H, Me	メチレン	H, H
4105	H, H	0	0	D=H, E=H	-	OH, Me	メチレン	H, H
4106	H, H	0	0	D=H, E=H	-	Me, Me	メチレン	H, H
4107	H, H	0	0	D=H, E=H	-	メチレン	H, H	H, H
4108	H, H	0	0	D=H, E=H	-	メチレン	H, OH	H, H
4109	H, H	0	0	D=H, E=H	-	メチレン	H, Me	H, H
4110	H, H	0	0	D=H, E=H	-	メチレン	OH, Me	H, H
4111	H, H	0	0	D=H, E=H	-	メチレン	Me, Me	H, H
4201	H, H	0	0	二重結合	-	H, OH	H, H	H, H
4202	H, H	0	0	二重結合	-	H, OH	H, Me	H, H
4203	H, H	0	0	二重結合	-	OH, Me	H, H	H, H
4204	H, H	0	0	二重結合	-	OH, Me	H, Me	H, H
4205	H, H	0	0	二重結合	-	メチレン	H, H	H, H
4301	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=H	H, H	H, H
4302	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=H	H, OH	H, H
4303	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=H	H, Me	H, H
4304	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=H	OH, Me	H, H
4305	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=H	Me, Me	H, H
4306	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=OH	H, H	H, H
4307	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=OH	H, OH	H, H
4308	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=OH	H, Me	H, H
4309	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=OH	OH, Me	H, H
4310	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=OH	Me, Me	H, H
4311	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=Me	H, H	H, H
4312	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=Me	H, OH	H, H
4313	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=Me	H, Me	H, H
4314	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=Me	OH, Me	H, H
4315	H, H	0	0	D=H	二重結合	R42=Me	Me, Me	H, H

表 1-4-2

化合物構造式： 式 (1)、Z = (1-4)

化合物No.	R01, R02	m	n	D, E	E, R41	R41, R42	R43, R44	R45, R46
4401	H, H	0	1	D=H, E=H	-	H, H	H, H	H, H
4402	H, H	1	0	D=H, E=H	-	H, H	H, H	H, H
4403	H, H	1	1	D=H, E=H	-	H, H	H, H	H, H
4404	H, H	0	1	D=H, E=H	-	H, H	メチレン	H, H
4405	H, H	1	0	D=H, E=H	-	H, H	メチレン	H, H
4406	H, H	1	1	D=H, E=H	-	H, H	メチレン	H, H
4407	H, H	0	1	D=H, E=H	-	メチレン	H, H	H, H
4408	H, H	1	0	D=H, E=H	-	メチレン	H, H	H, H
4409	H, H	1	1	D=H, E=H	-	メチレン	H, H	H, H
4501	H, H	0	1	二重結合	-	H, OH	H, H	H, H
4502	H, H	1	0	二重結合	-	H, OH	H, H	H, H
4503	H, H	1	1	二重結合	-	H, OH	H, H	H, H
4504	H, H	0	1	二重結合	-	OH, Me	H, H	H, H
4505	H, H	1	0	二重結合	-	OH, Me	H, H	H, H
4506	H, H	1	1	二重結合	-	OH, Me	H, H	H, H
4601	H, H	0	1	D=H	二重結合	R42=H	H, H	H, H
4602	H, H	1	0	D=H	二重結合	R42=H	H, H	H, H
4603	H, H	1	1	D=H	二重結合	R42=H	H, H	H, H
4604	H, H	0	1	D=H	二重結合	R42=OH	H, H	H, H
4605	H, H	1	0	D=H	二重結合	R42=OH	H, H	H, H
4606	H, H	1	1	D=H	二重結合	R42=OH	H, H	H, H

表 1-5-1

化合物構造式： 式(1)、Z = (1-5)

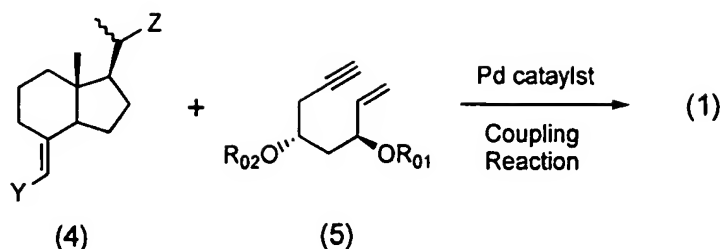
化合物No.	R01, R02	R52	R51	R511, R512	R513	R514, R515
5101	H, H	Me	CONR511R512	H, H	-	-
5102	H, H	Me	CONR511R512	Me, Me	-	-
5103	H, H	Me	CONR511R512	Et, Et	-	-
5104	H, H	Me	CONR511R512	CH2	-	-
5105	H, H	Me	CONR511R512	(CH2)4	-	-
5106	H, H	Me	CONR511R512	(CH2)5	-	-
5107	H, H	Me	COR513	-	Me	-
5108	H, H	Me	COR513	-	Et	-
5109	H, H	Me	C(OH)R514R515	-	-	Me, Me
5110	H, H	Me	C(OH)R514R515	-	-	Et, Et
5201	H, H	Et	CONR511R512	H, H	-	-
5202	H, H	Et	CONR511R512	Me, Me	-	-
5203	H, H	Et	CONR511R512	Et, Et	-	-
5204	H, H	Et	CONR511R512	CH2	-	-
5205	H, H	Et	CONR511R512	(CH2)4	-	-
5206	H, H	Et	CONR511R512	(CH2)5	-	-
5207	H, H	Et	COR513	-	Me	-
5208	H, H	Et	COR513	-	Et	-
5209	H, H	Et	C(OH)R514R515	-	-	Me, Me
5210	H, H	Et	C(OH)R514R515	-	-	Et, Et

- 5 また、本発明で用いられる上記式(3)で表される化合物の好適な具体例としては、 R_{01} および R_{02} が水素原子で R_7 がメチレン基である化合物、 R_{01} および R_{02} が水素原子で R_7 がメチル基である化合物を挙げることができる。なおこれらの化合物において、化合物構造中に不斉炭素を含有する場合には、特に指定がない限りその立体配置は(S)配置および(R)配置のもの両方を含む。

10

- 上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体の製造は、例えばトロスト(Trost)ら、(ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J. Am. Chem. Soc.))、114巻、9836-9845頁、1992年に示されているように、下記式(4)で表される化合物と下記式(5)で表されるエンイン化合物をパラジウム触媒存在下にカップリングさせることにより行うことができる(Scheme 1)。
- 15

Scheme 1



(上記式 (4) および (5) 中、Z、R₀₁、および R₀₂ は上記式 (1) の定義に同じであり、Y は臭素原子またはヨウ素原子を表す。)

- 5 カップリング反応に用いられるパラジウム触媒は、例えば 0 価または 2 価の有機パラジウム化合物と三置換リン化合物 (モル比、1 : 1 ~ 1 : 10) の混合物が用いられる。そのようなパラジウム化合物としては、例えばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムクロロホルム、酢酸パラジウムを挙げることができる。
- 10 また三置換リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。両者を組み合わせたパラジウム触媒としては、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムとトリフェニルホスフィン、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムクロロホルムとトリフェニルホスフィン (モル比、1 : 1 ~ 1 : 10) の組み合わせが好ましい。また、有機パラジウム化合物は上記式 (4)
- 15 で表される化合物に対して 1 ~ 100 モル%、好ましくは 5 ~ 30 モル% の範囲で使用される。さらに、三置換リン化合物は活性なパラジウムを生成するために有機パラジウム化合物に対して 1 ~ 10 当量用いられる。

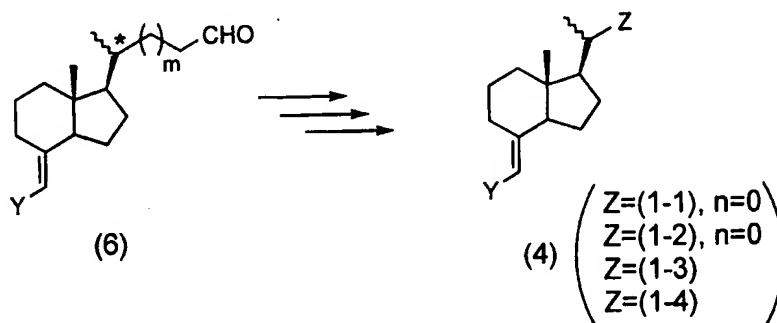
- 20 ここで、上記式 (4) で表される化合物と上記式 (5) で表されるエンイン化合物は化学量論的には等モル反応を行なうが、反応を確実に完結させるためにどちらか一方、普通は入手容易な方を小過剰用いることが望ましい。

- 25 カップリング反応に用いられる有機溶媒としては、ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の水溶性溶媒；またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、いずれも十分に脱気した後に使用することが望ましい。反応温度は、一般に室温から溶媒の沸点の範囲が使用される。反応時間は用いる反応溶媒および反応温度により異なり、通常、薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて上記式 (4) で表される化合物、あるいは上記式 (5) で表されるエンイン化合物のいずれかが消滅するまで行うことが望ましい。また、パラジウム触媒に加えて、ハロゲン化水素を補足するために、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下
- 30 に反応させることが好ましい。このための塩基の量は、上記式 (4) で表される化合

物に対して1当量以上が好ましく、必要により溶媒と兼用することもできる。

上記 Scheme 1 において原料として用いられる上記式 (4) で表される化合物で、
 $Z = (1-1)$ 、 $n = 0$ のもの； $Z = (1-2)$ 、 $n = 0$ のもの； $Z = (1-3)$ の
 5 もの； $Z = (1-4)$ のものは例えば下記 Scheme 2 のように下記式 (6) で表され
 るアルデヒド化合物から製造することができる。

Scheme 2

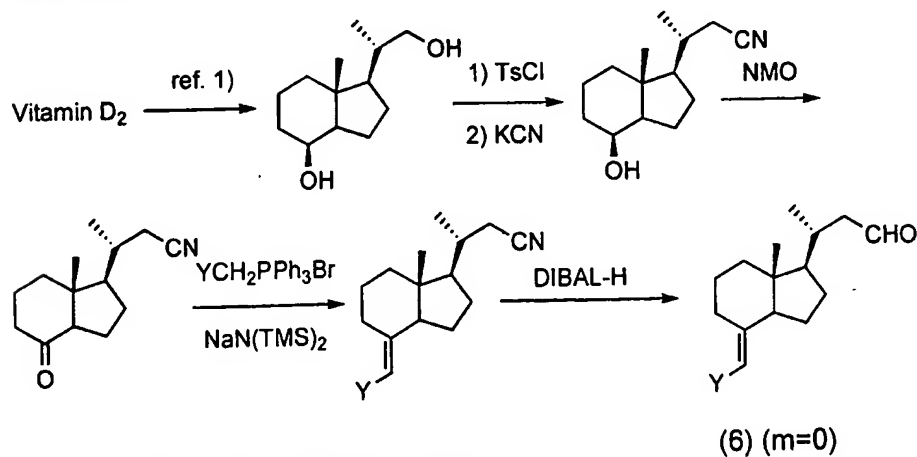


10 (上記式 (6) 中、 m 、 Z は上記式 (1) の定義に同じであり、 Y は臭素原子または
 はヨウ素原子を表す。)

ここで用いられるアルデヒド化合物 (6) で、*炭素についての立体配置が (R)
 体であり、 m が 0、1、および 2 であるものは、例えば下記 Scheme 3、4、および
 5 に示されるような公知の方法を組み合わせることにより得ることができる。

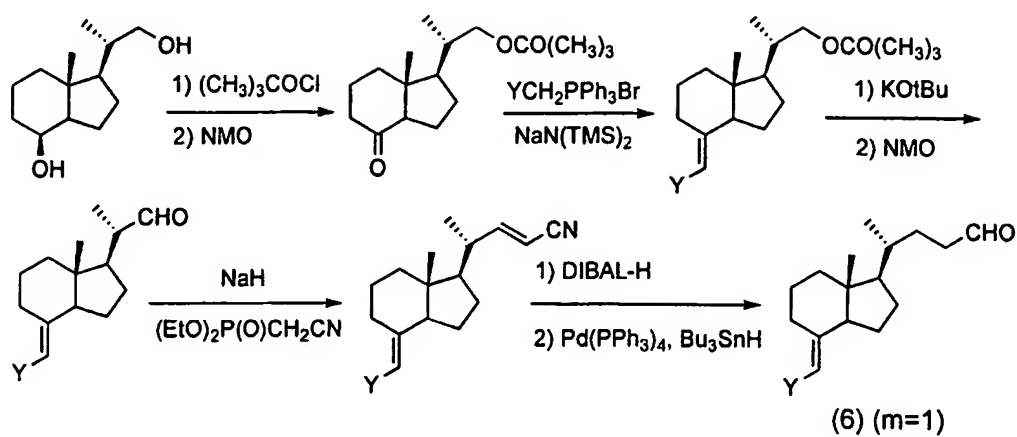
15

Scheme 3

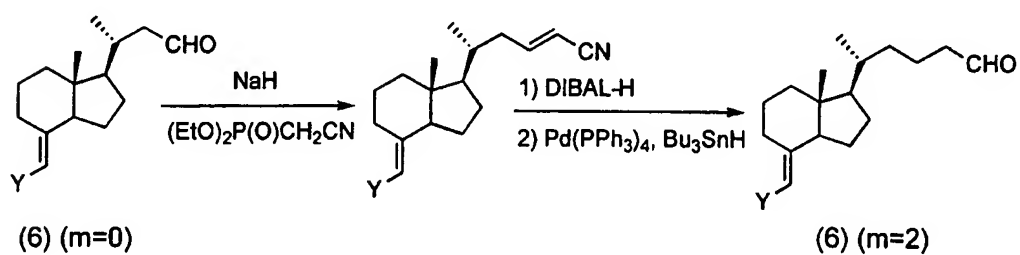


ref. 1) *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1264.

Scheme 4

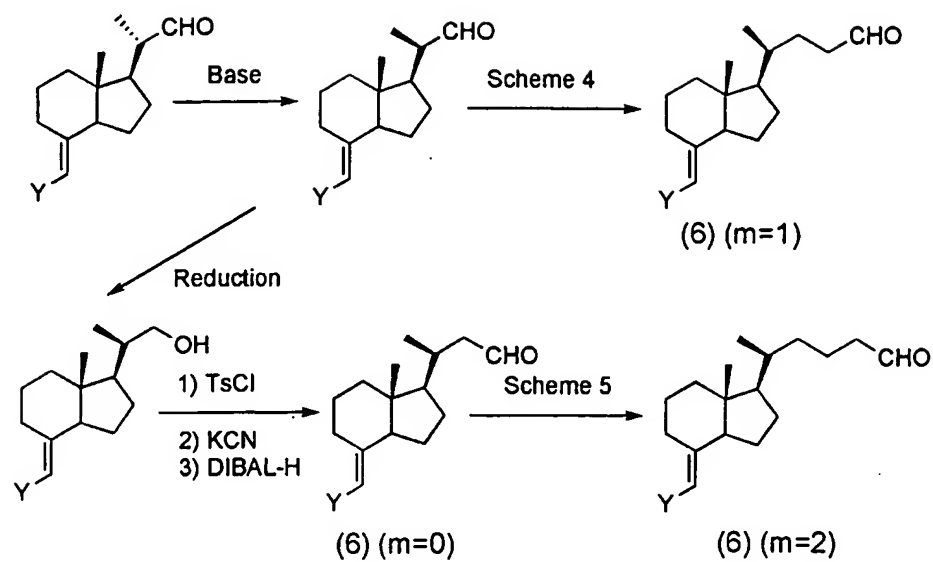


Scheme 5



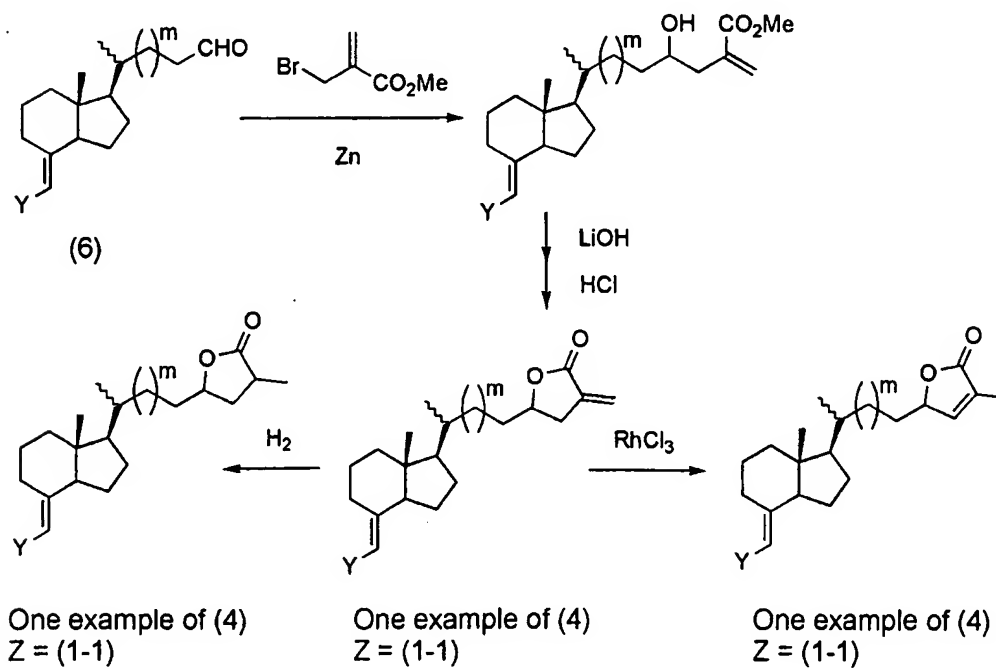
- 5 また、これら式(6)で表される化合物に対応する、*で示される炭素についての立体配置が(S)体であるものは、例えば Scheme 4で得られる中間体アルデヒドを用いて下記 Scheme 6に示されるような方法により得ることができる。

Scheme 6

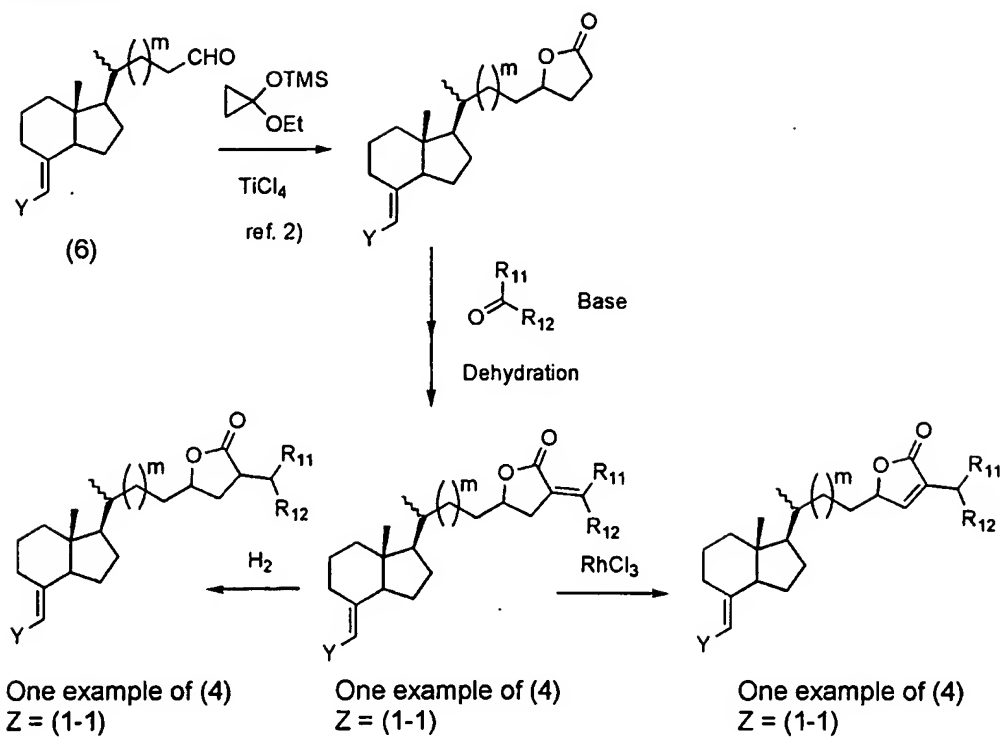


上記式 (4) ($Z = (1-1)$ 、 $X' =$ 酸素原子、 $n = 0$) で示される化合物は、例えば上記のようにして得られるアルデヒド化合物 (6) を用いて下記 Scheme 7 または 8 に示される方法により得ることができる。

Scheme 7



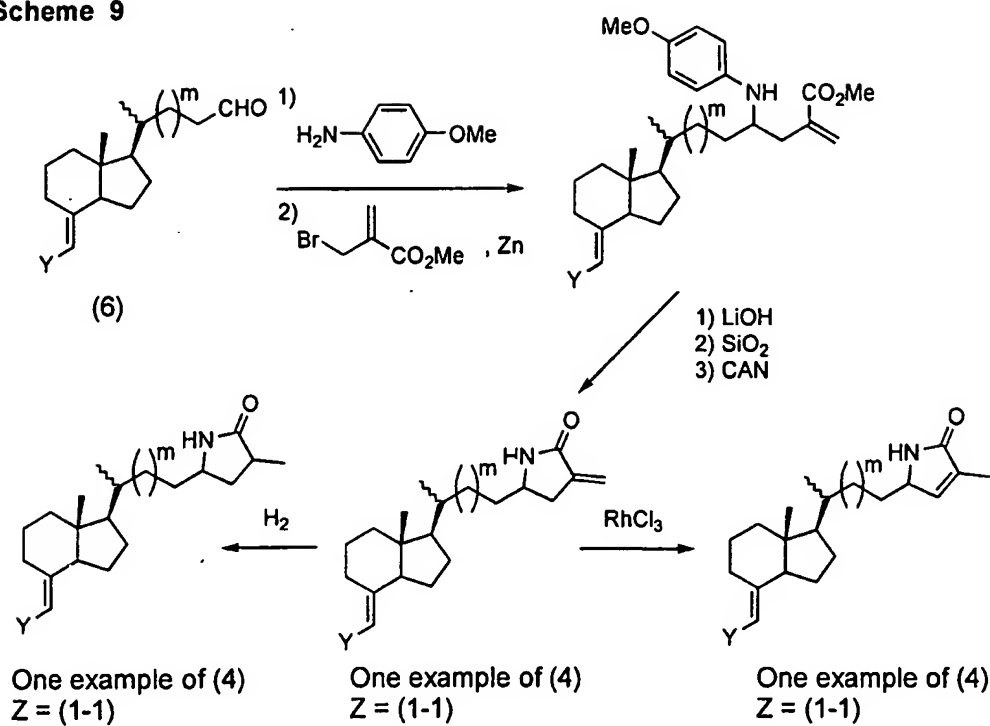
Scheme 8



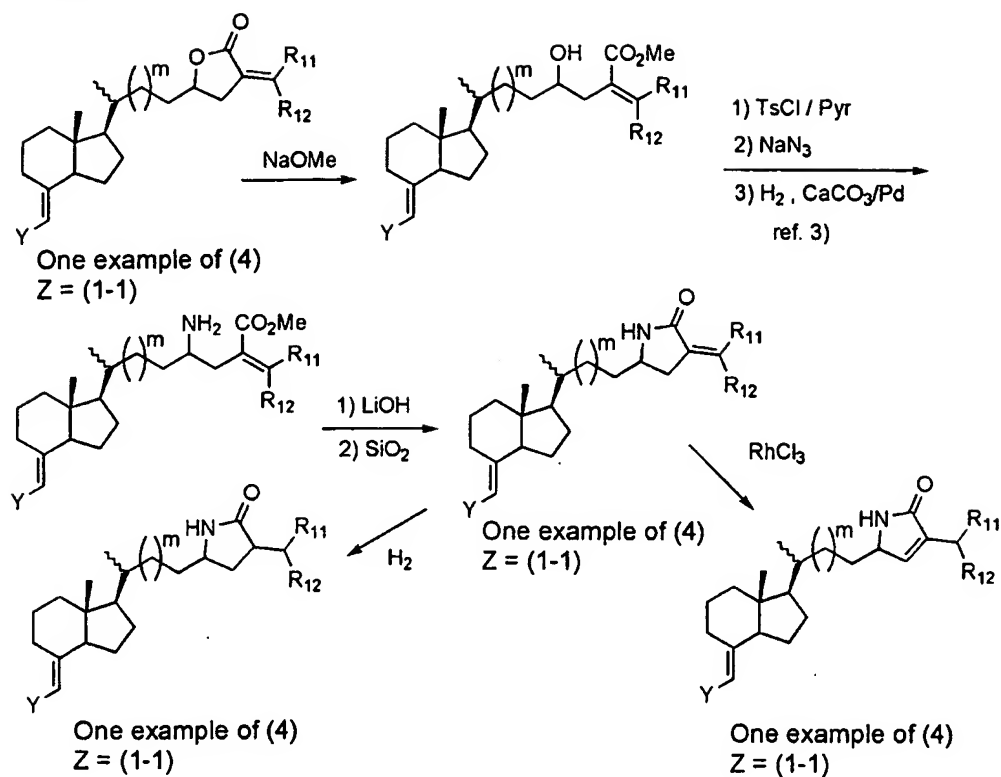
ref. 2) *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 7360.

また、上記式 (4) ($Z = (1-1)$ 、 $X' = \text{NH}$ 、 $n = 0$) で示される化合物は、
 5 例えば下記 Scheme 9 または 10 に示される方法により得ることができる。

Scheme 9



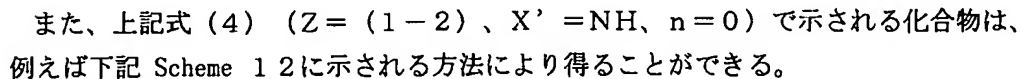
Scheme 10



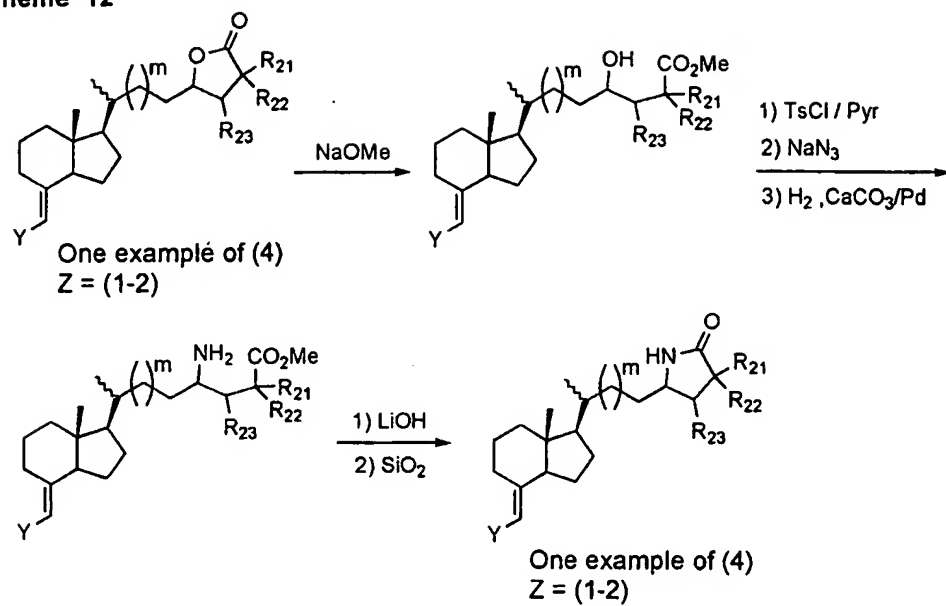
ref. 3) *Synthesis*, 1975, 590.

また、上記式(4) ($Z = (1-2)$ 、 $X' =$ 酸素原子、 $n = 0$)で示される化合物は、例えば下記 Scheme 11 に示される方法により得ることができる。

Abstract

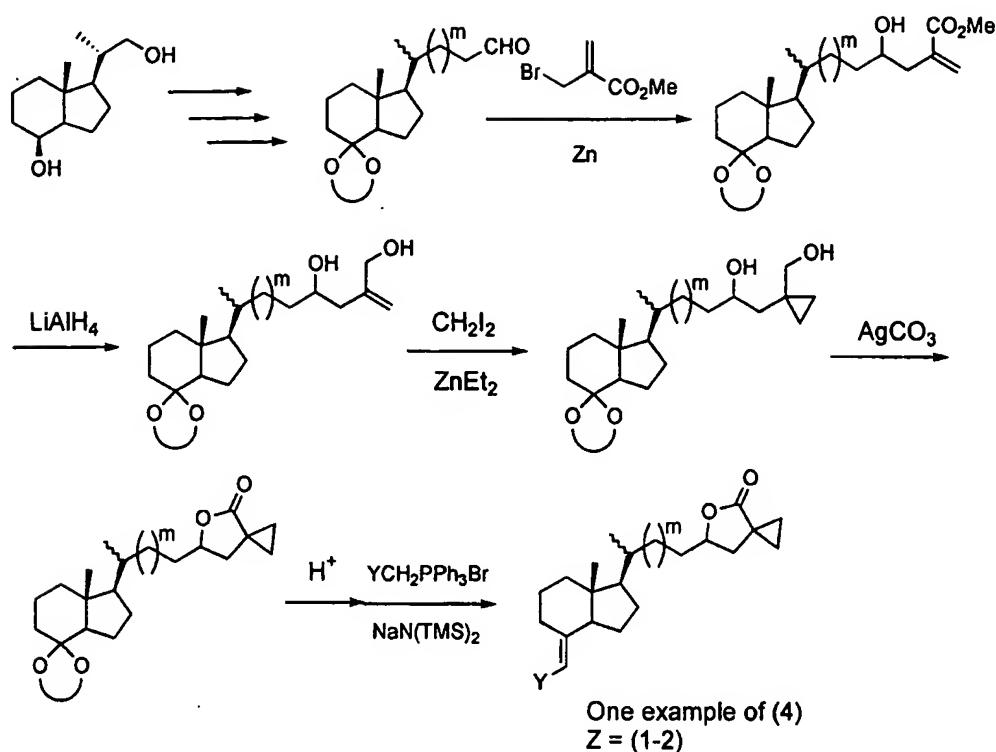


Scheme 12



上記式 (4) (Z = (1-2)、X' = 酸素原子、n = 0) で、特に R₂₁ と R₂₂ が一緒になって結合する炭素原子とともにシクロプロパン環を形成する化合物は、例えば下記 Scheme 13 に示される方法により得ることができる。

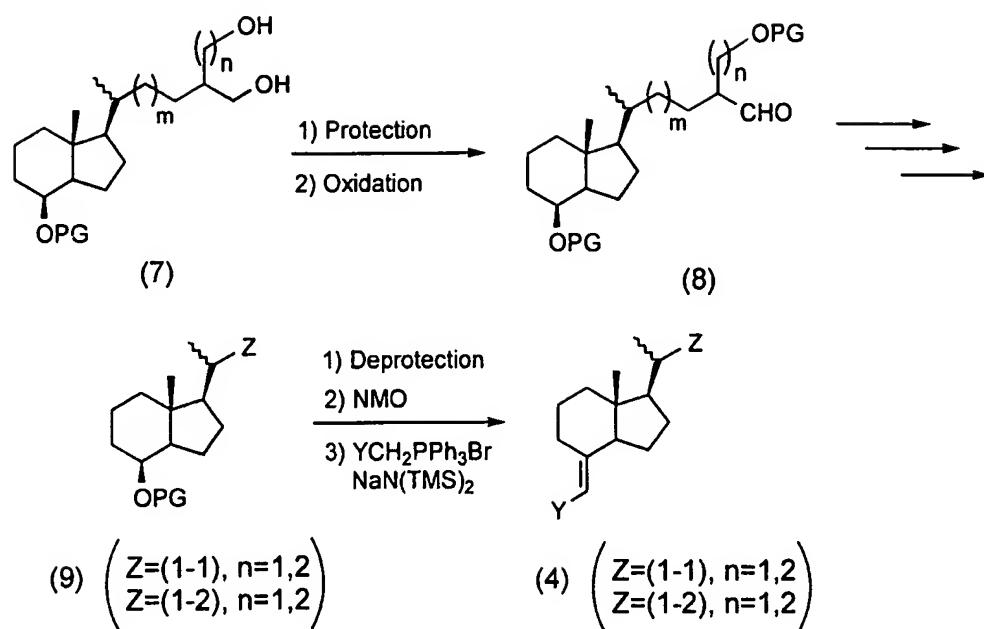
Scheme 13



また、上記式 (4) ($Z = (1-3)$ および $(1-4)$) で示される化合物は後述の Scheme 28 から 33 に示した反応を用いることにより、化合物 (6) から誘導することができる。

上記 Scheme 1 において原料として用いられる上記式 (4) で表される化合物で、 $Z = (1-1)$ 、 $n = 1$ または 2 のもの、あるいは $Z = (1-2)$ 、 $n = 1$ または 2 のものは、例えば下記 Scheme 14 のように化合物 (7) から水酸基の保護および酸化によって化合物 (8) に誘導し、後述する方法で環構造を構築して化合物 (9) を得た後、保護された水酸基を脱保護、酸化、ハロメチレン化することにより製造することができる。

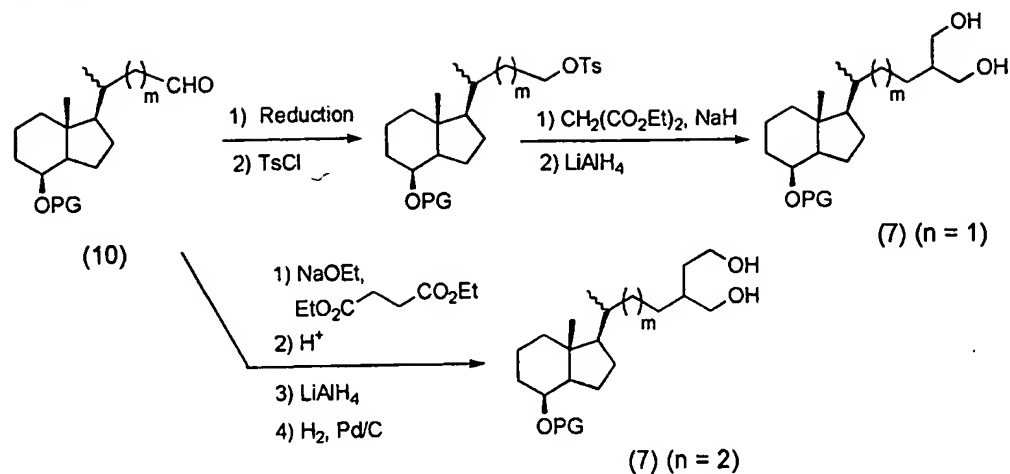
Scheme 14



(上記式 (4)、(7) ~ (9) 中、m、Z は上記式 (1) の定義に同じであり、
 Y は臭素原子またはヨウ素原子を表し、n は 1 または 2 の整数を表し、PG は水酸基
 の保護基を表す。)

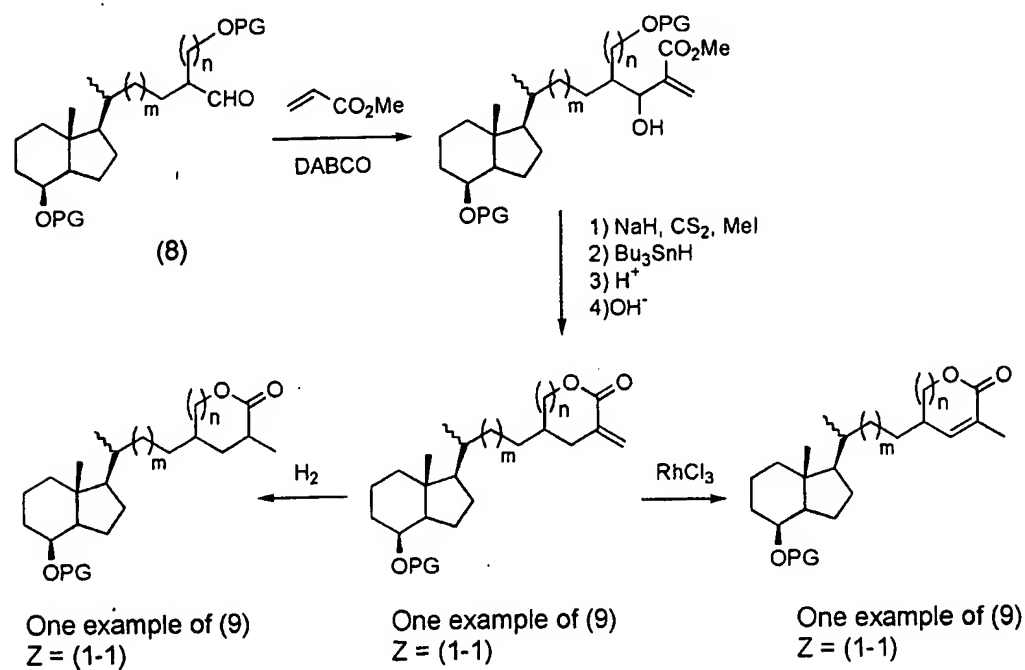
ここで用いられる化合物 (7) で、m が 1、2 および 3 であるものは、例えば上記
 Scheme 3 ~ 6 の中間体から得られるアルデヒド化合物 (10) より下記 Scheme 1
 5 に示されるような公知の方法を組み合わせることにより得ることができる。

Scheme 15

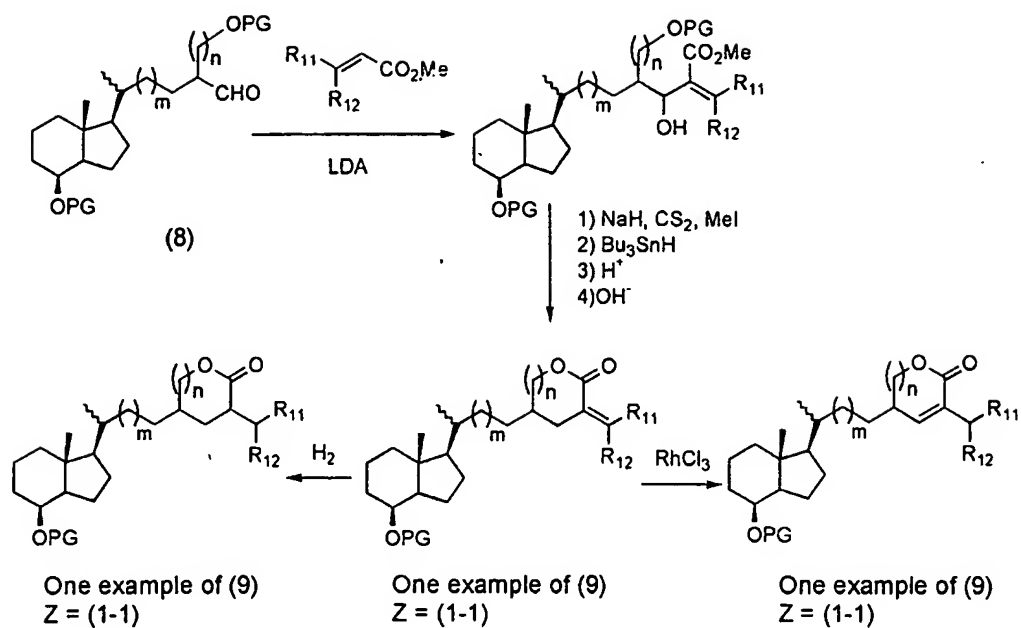


上記式 (9) ($Z = (1-1)$ 、 $X' =$ 酸素原子、 $n = 1$ または 2) で示される化合物は、例えば上記のようにして得られる化合物 (8) を用いて下記 Scheme 16、17、または 18 に示される方法により得ることができる。

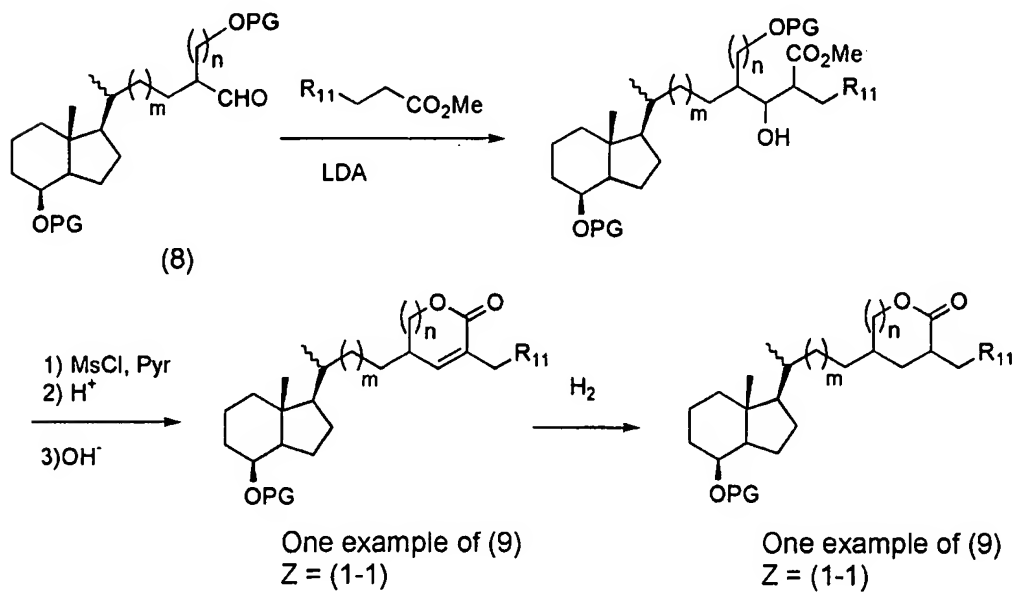
Scheme 16



Scheme 17



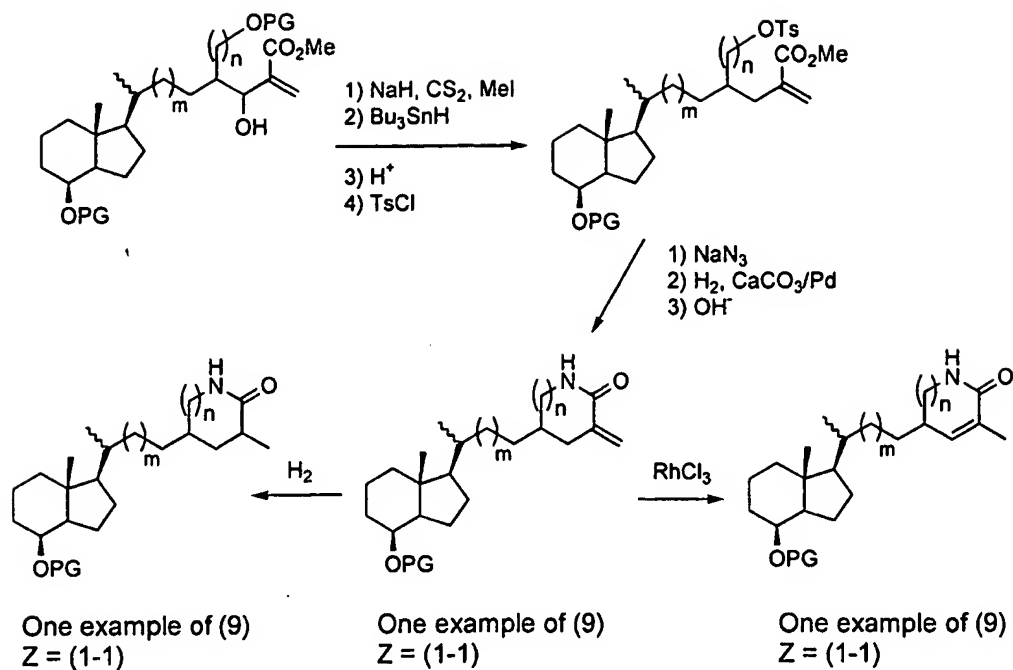
Scheme 18



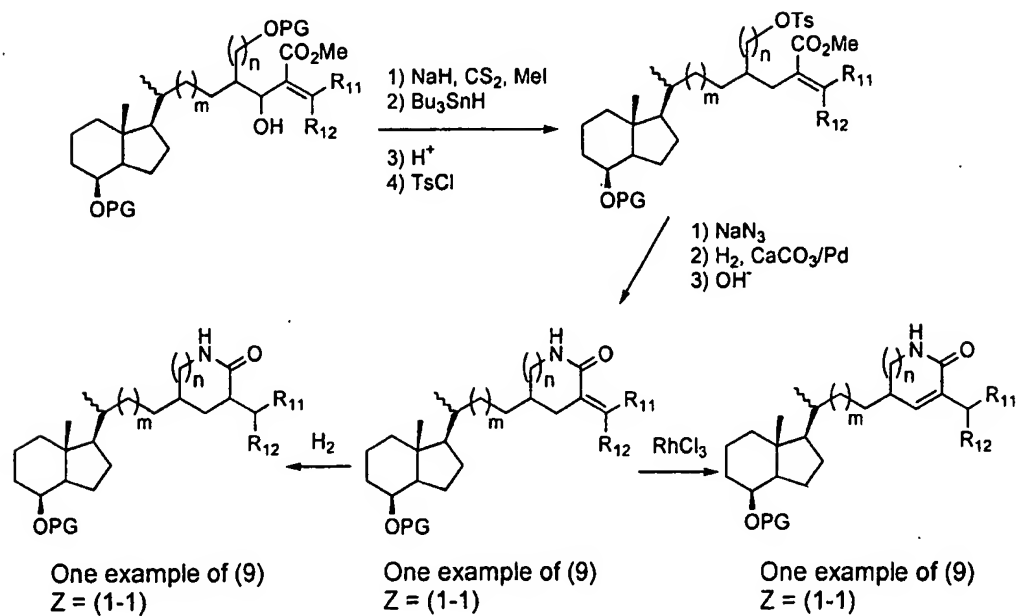
5

また、上記式 (4) ($Z = (1-1)$ 、 $X' = \text{NH}$ 、 $n = 1$ または 2) で示される化合物は、例えば下記 Scheme 19、20、または21に示される方法により得ることができる。

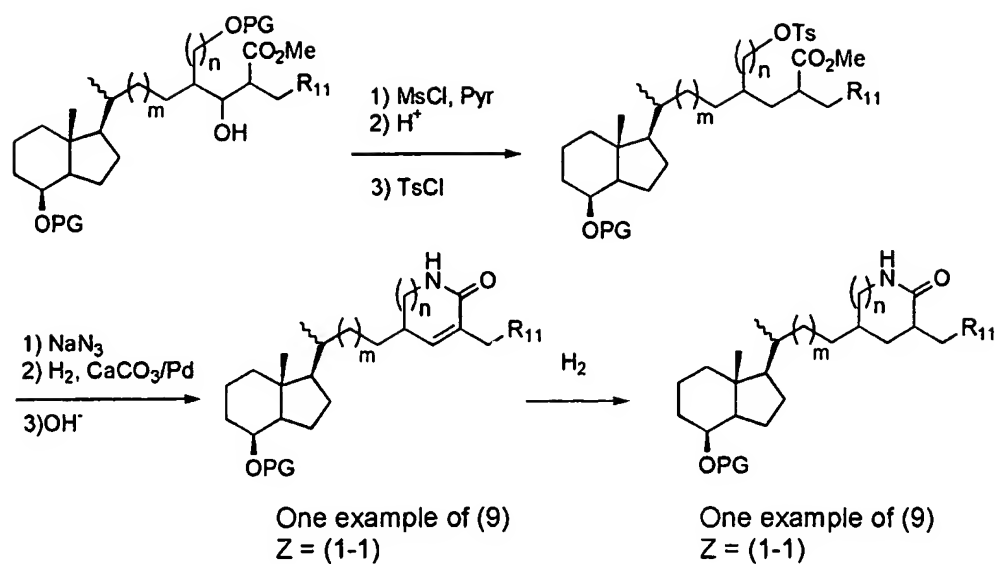
Scheme 19



Scheme 20



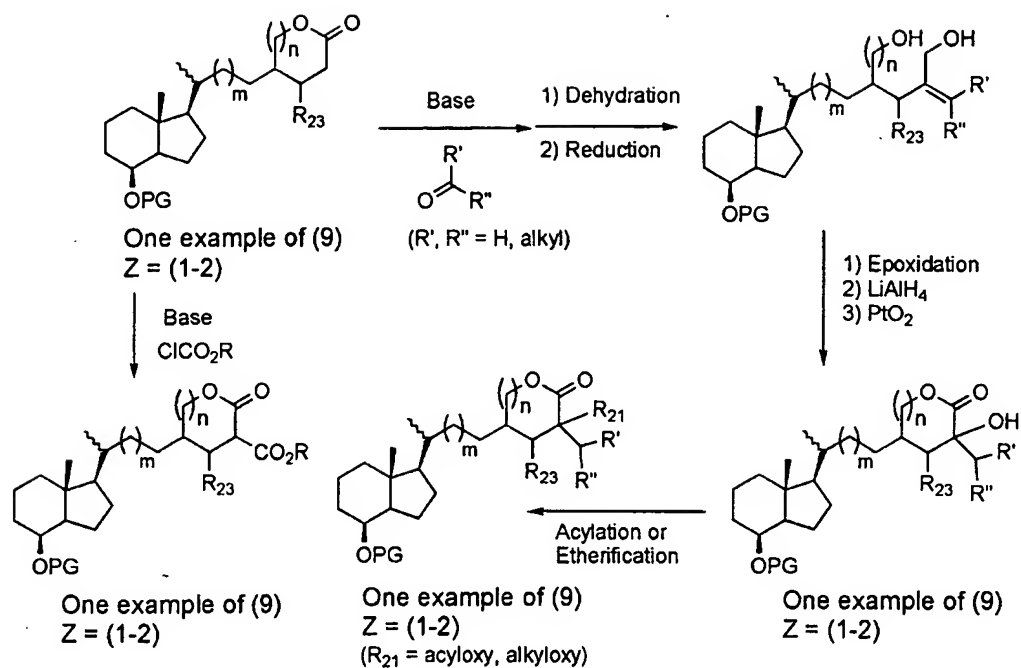
Scheme 21



また、上記式 (4) ($Z = (1-2)$ 、 $X' =$ 酸素原子、 $n = 1$ または 2) で示される化合物は、例えば下記 Scheme 22 または 23 に示される方法により得ることができる。なお Scheme 22 で用いられるジオキソラノン化合物 (11) は公知の方法 (例えばゼーバッハ (Seebach) ら、テトラヘドロン (Tetrahedron)、40 巻、1313 頁、1984 年) で得ることができる。



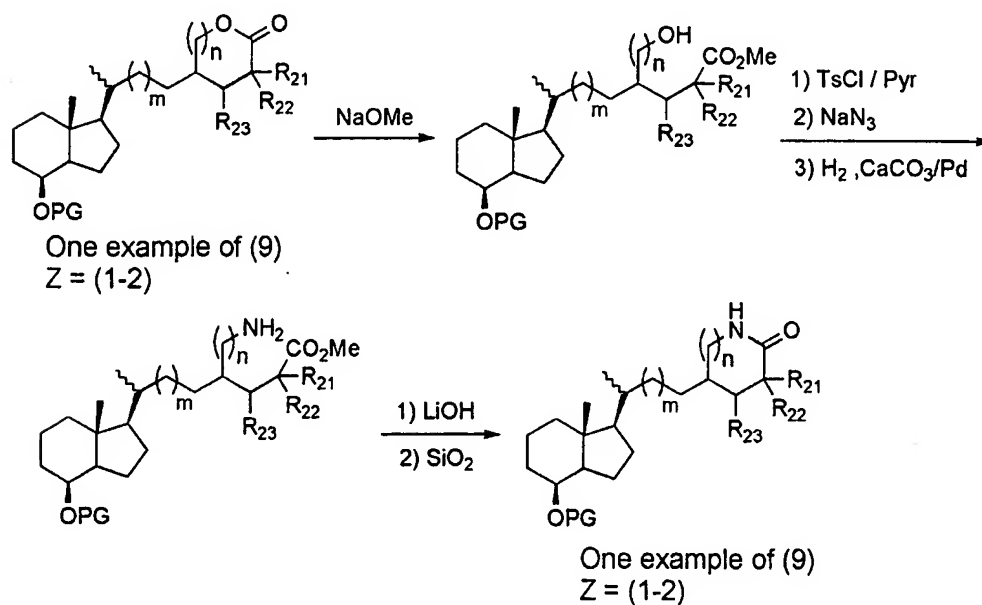
Scheme 23



また、上記式 (4) (Z = (1-2)、X' = NH、n = 1 または 2) で示される化合物は、例えば下記 Scheme 24 に示される方法により得ることができる。

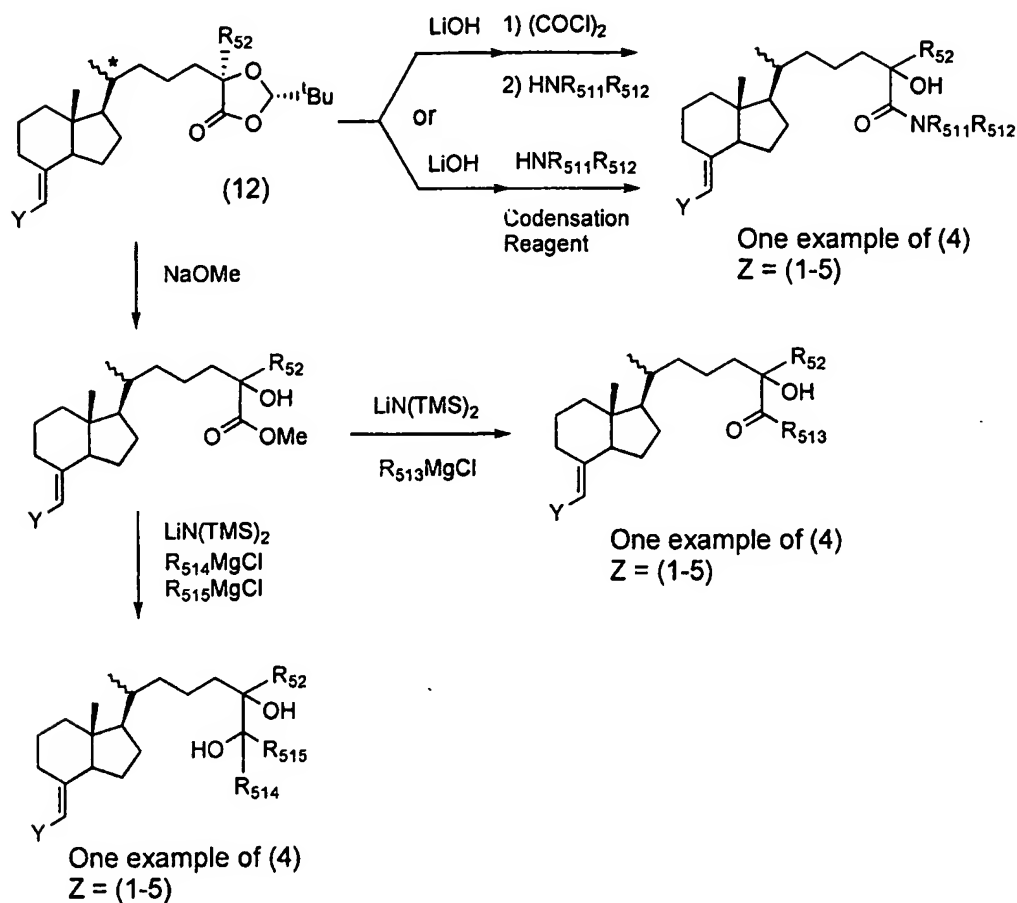
5

Scheme 24



上記 Scheme 1 において原料として用いられる上記式 (4) で表される化合物で、 $Z = (1-5)$ のものは、例えば下記 Scheme 25 のように化合物 (12) から製造することができる。

Scheme 25

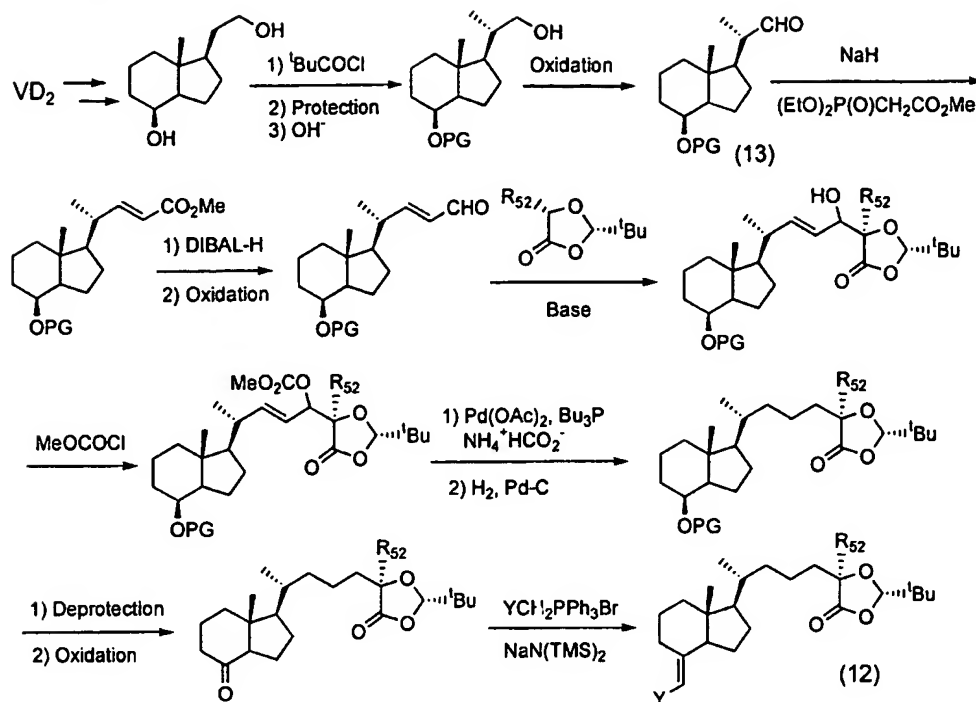


5

またここで用いられる化合物 (12) に対応する、*印の不斉中心が (R) 配置のものは、例えば下記 Scheme 26 に示されるような公知の方法を組み合わせることにより得ることができる。

10

Scheme 26

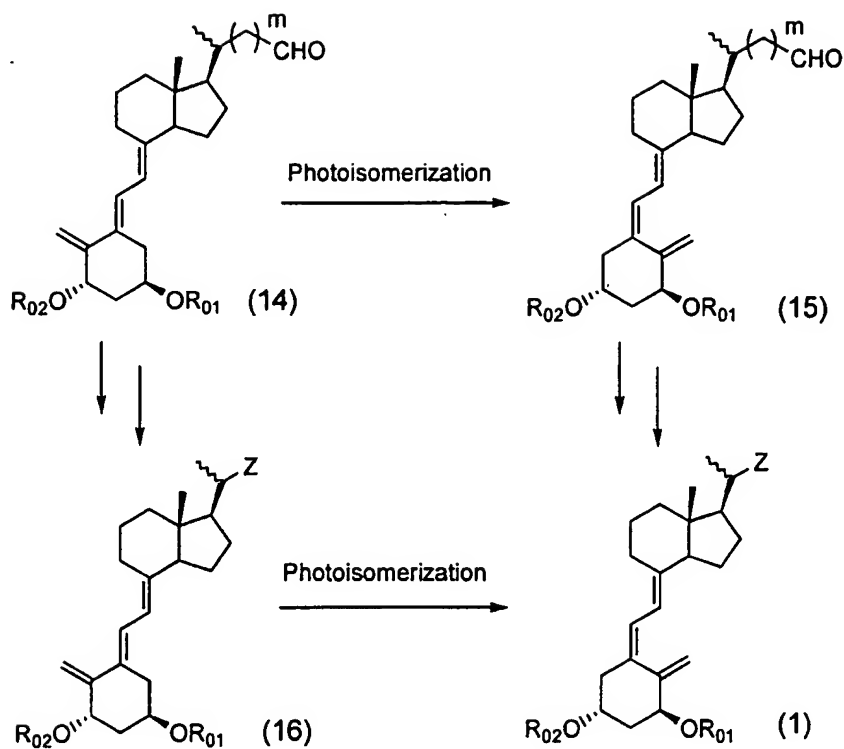


なお、これらの反応は国際公開WO 95/33716号明細書に具体的な実施方法が記載されている。

- 5 また、*印の不斉中心が(S)配置の化合物(12)は、例えば Scheme 26 中の中間体(13)を塩基で処理し、得られたエピマーを Scheme 26 と同様に反応させることにより得ることができる。

- 10 また、上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体の製造は、例えば下記 Scheme 27のように、(14)で表される化合物を光異性化して得られる化合物(15)から誘導するか、あるいは(14)から誘導した化合物(16)を光異性化することにより行うことができる。なお、化合物(14)から(16)への誘導は、以下に述べる化合物(15)から化合物(1)への誘導と同様に行うことができる。

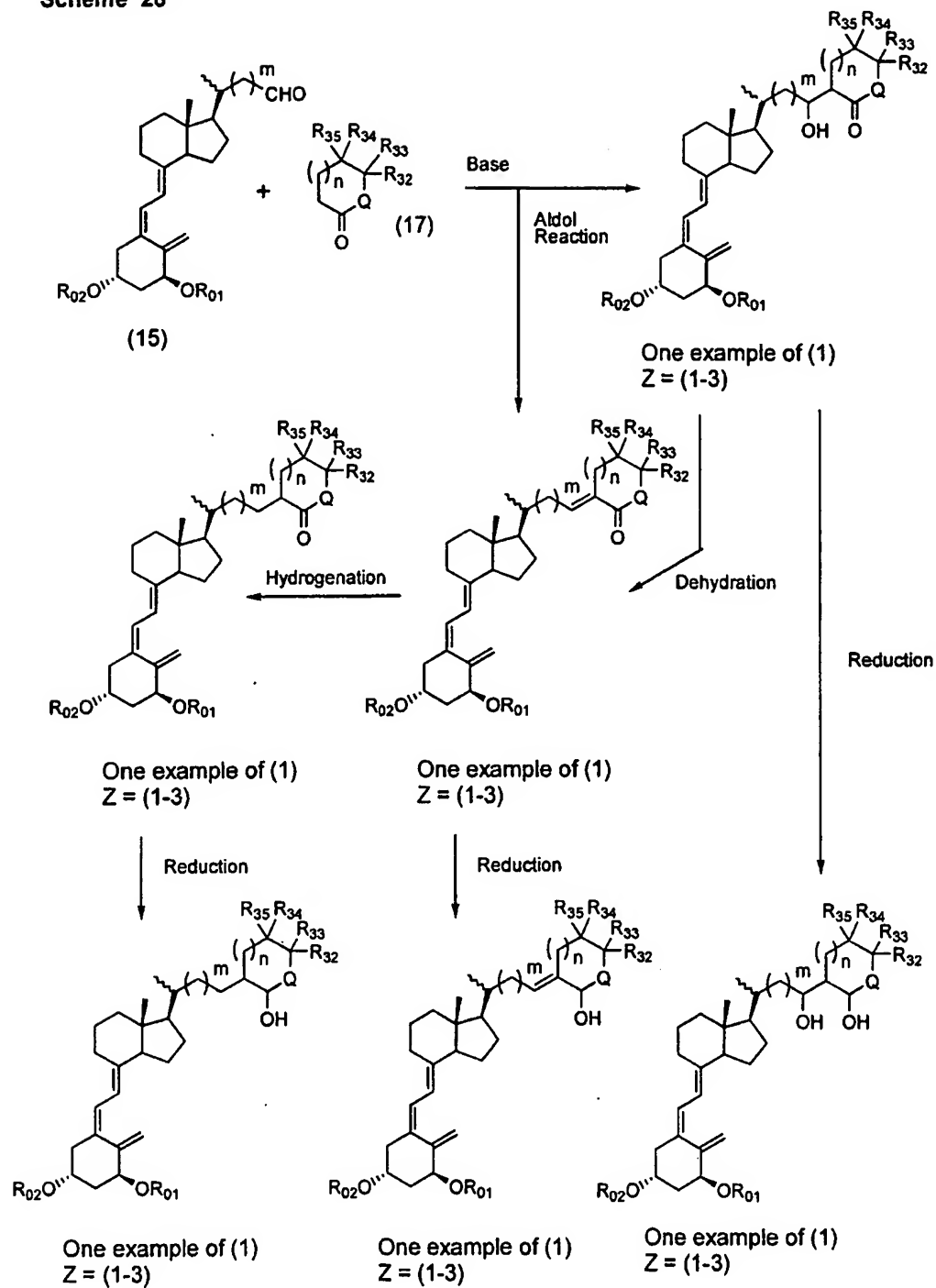
Scheme 27



(上記式 (1)、(14) ~ (16) 中、 m 、 Z 、 R_{01} 、および R_{02} は上記式 (1) の定義に同じ。)

- 5 化合物 (15) から (1) ($Z = (1-3)$) への誘導は、例えば下記 Scheme 28のように、化合物 (15) と化合物 (17) とのアルドール反応、さらに必要により脱水、還元、水素添加反応等を組み合わせることにより行うことができる。

Scheme 28



上記アルドール反応において、塩基触媒としては、例えば炭酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基触媒； 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン (DBU)

などの有機塩基触媒；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシルアミドなどの有機金属塩基触媒を挙げることができる。これらの中でも、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、またはリチウムヘキサメチルジシルアミドを好ましいものとして挙げる
5 ことができる。これらの塩基触媒は原料のアルデヒドに対して0.1～10当量、好ましくは0.5～3当量用いられ、また必要に応じて反応を促進するための添加剤を反応系に加えてもよい。ここで、上記式(15)で表されるアルデヒドと、上記式(17)で表される化合物とは化学量論的には等モル反応を行うが、反応を確実に完結させるためにどちらか一方入手容易な方を小過剰用いることが望ましい。

10 アルドール反応において用いられる有機溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒；ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の水溶性溶媒；またはこれらの混合溶媒等があげられ、化合物の溶解性、反応性を考慮し選ぶことが
15 できる。反応温度は、一般に-78℃から溶媒の沸点の範囲が使用される。反応時間は用いる塩基触媒、反応溶媒および反応温度により異なり、通常、薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて上記式(17)で表される化合物、あるいは上記式(15)で表されるアルデヒドのいずれかが消滅するまで行うことが望ましい。

脱水反応に用いる脱水剤としては、硫酸水素カリウム、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸、ヨウ素、無水硫酸銅等の酸；チオニルクロライド、りん酸クロライド等のハロゲン化剤；あるいはメタンスルホンクロリドなどのスルホン化剤などが挙げられ、原料に対して1～10当量、好ましくは1～5当量用いられる。

還元反応には水素化ホウ素ナトリウム-セシウムクロリド、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBALH)、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)、水素化n-ブチルホウ素リチウム、K-セレクトライド、トリーn-ブチルアルミニウムなどを用いることができる。

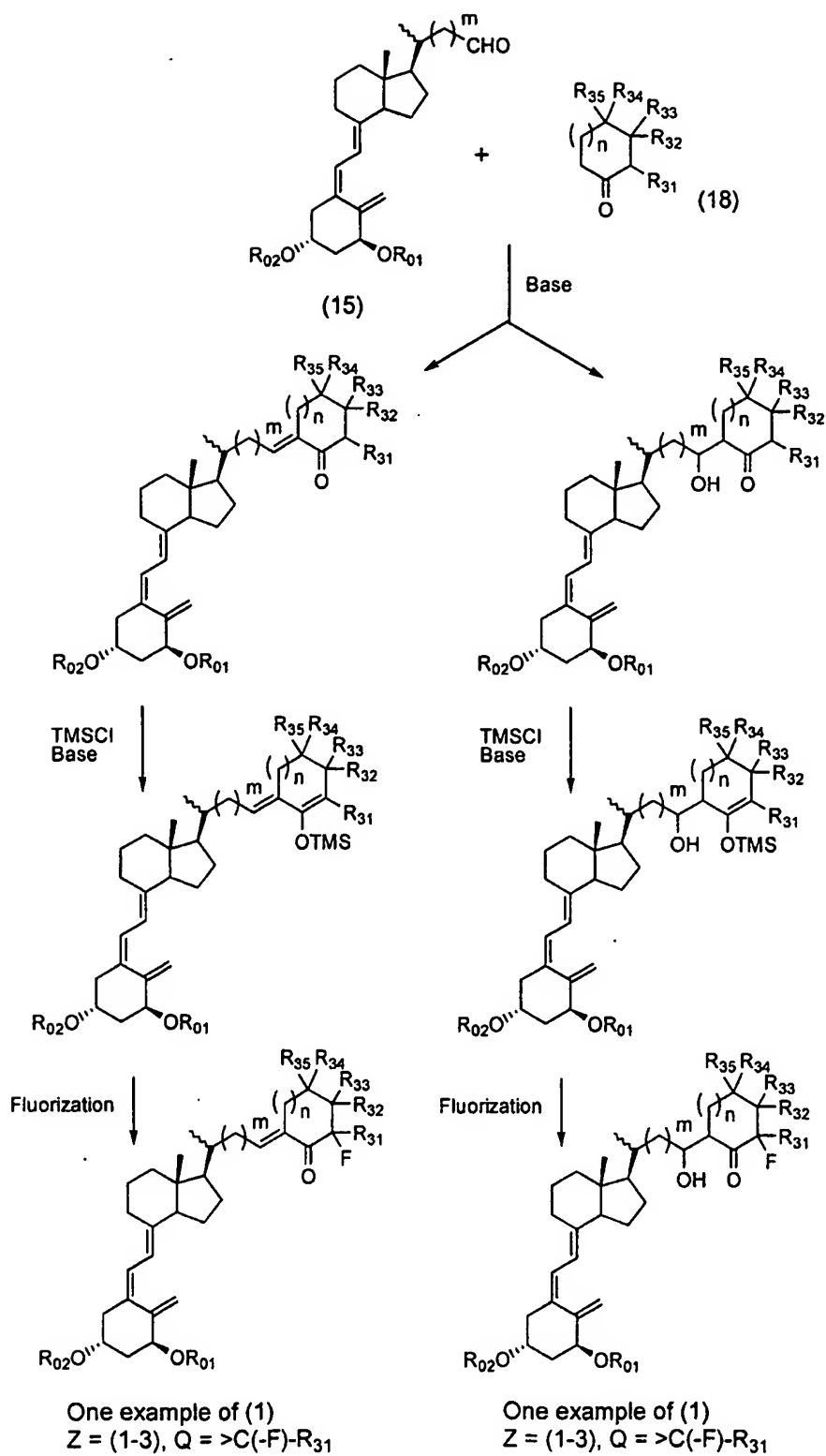
水素添加には水素化ホウ素ナトリウム、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 、 NaHTe 、トリーn-ブチルスズヒドリド、K-セレクトライド、水素化アルミニウムヒドリド-塩化銅、バーチ還元などを用いることができる。

30

また、化合物(15)から(1)($Z = (1-3)$ 、 Q が $>C(-F)-R_{31}$)への誘導は、下記 Scheme 29のように化合物(15)と化合物(18)とのアルドール反応ののち、得られるケトンシリルエノール化し、これをフッ素化することによっても得ることができる。

35

Scheme 29

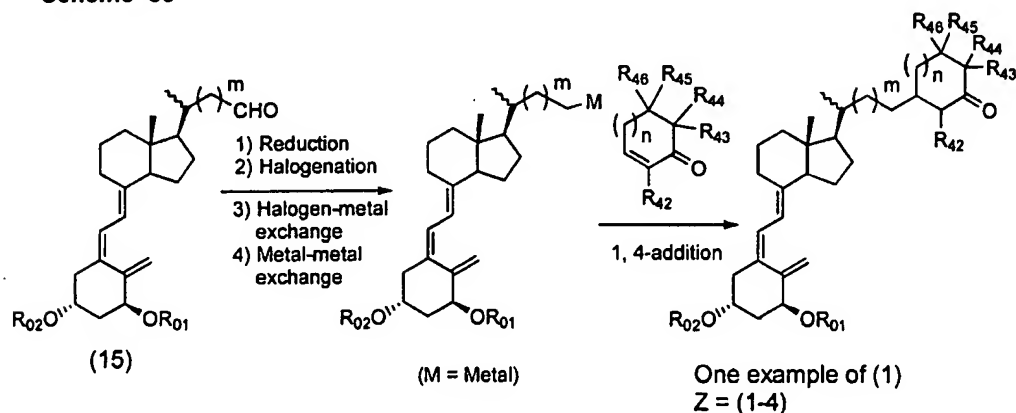


フッ素化反応に用いられるフッ素化剤としては、例えばN-フルオロピリジニウム
 トリフレート、N-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホネート、N-フル
 オロ-2、4、6-トリメチルピリジニウムトリフレート、N-フルオロ-3、5
 5 -ジクロロピリジニウムトリフレート、N-フルオロ-2、6-ジクロロピリジニ
 ウムトリフレート、N-フルオロ-4、6-ジメチルピリジニウム-2-スルホネート、
 N-フルオロ-4-メチルピリジニウム-2-スルホネート、N-フルオロ-6-
 (トリフルオロメチル)ピリジニウム-2-スルホネート、N-フルオロ-4、6-
 ビス(トリフルオロメチル)ピリジニウム-2-スルホネート、 CsSO_4F 、 Xe
 10 F_2 、 CF_3OF 、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ などが挙げられる。

化合物(15)から(1)($Z = (1-4)$ 、 $R_{41} = D = E = \text{水素原子}$)への誘導
 は、例えば下記 Scheme 30のように、化合物(15)の還元反応、ハロゲン化、ハ
 ロゲン-金属交換反応、金属-金属交換反応、1,4-付加により行うことができる。

15

Scheme 30



上記還元反応は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等
 のヒドリド試剤による還元により行うことができる。

20 ハロゲン化の反応には、例えば、四臭化炭素または四塩化炭素とトリフェニルホス
 フィンの組み合わせを用いることができる。

上記金属-ハロゲン交換反応の金属試薬としては、例えば、ブチルリチウム、金属
 マグネシウム、ヨウ化サマリウム等が挙げられ、原料に対して1~5当量用いられる。

金属-金属交換反応は必要に応じて金属-ハロゲン交換反応に引き続き行われ、そ
 25 の際の反応試剤としては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅またはその適当な錯体、シアン
 化銅などを用いることができる。

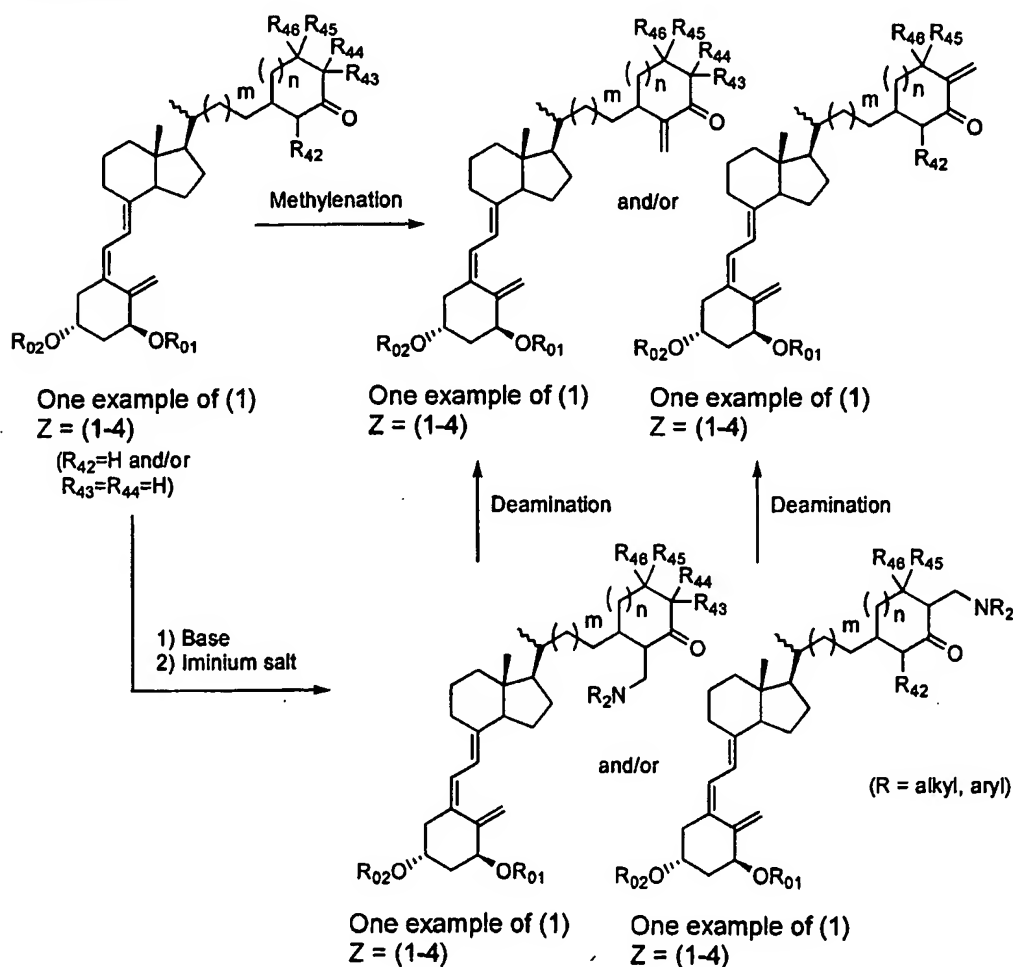
1,4-付加の際は添加剤を用いることもでき、添加剤としては、トリメチルシリ

ルトリフラート、クロロトリメチルシランなどのシリル化剤、ヘキサリン酸トリアミド (HMPA)、トリフェニルホスフィンなどの配位性化合物、あるいはそれらの組み合わせが挙げられるが、なかでもクロロトリメチルシランとHMPAの組み合わせが好ましいものとして挙げられる。

- 5 上記 Scheme 30 の金属-ハロゲン交換反応～金属-金属交換反応～1, 4-付加は、同一系内で後処理せずに連続して行うことが好ましい。

上記 Scheme 30 で得られた (1) ($Z = (1-4)$) のうち、 R_{42} が水素原子、および/または R_{43} と R_{44} がともに水素原子である化合物は、さらに下記 Scheme 31 のように 1 段階あるは 2 段階でメチレン化を行うことにより、カルボニル基の α 位にメチレン基を持つ (1) ($Z = (1-4)$) を得ることができる。

Scheme 31



このメチレン化反応を 1 段階で行うには、例えば N-メチルアニリニウムトリフル

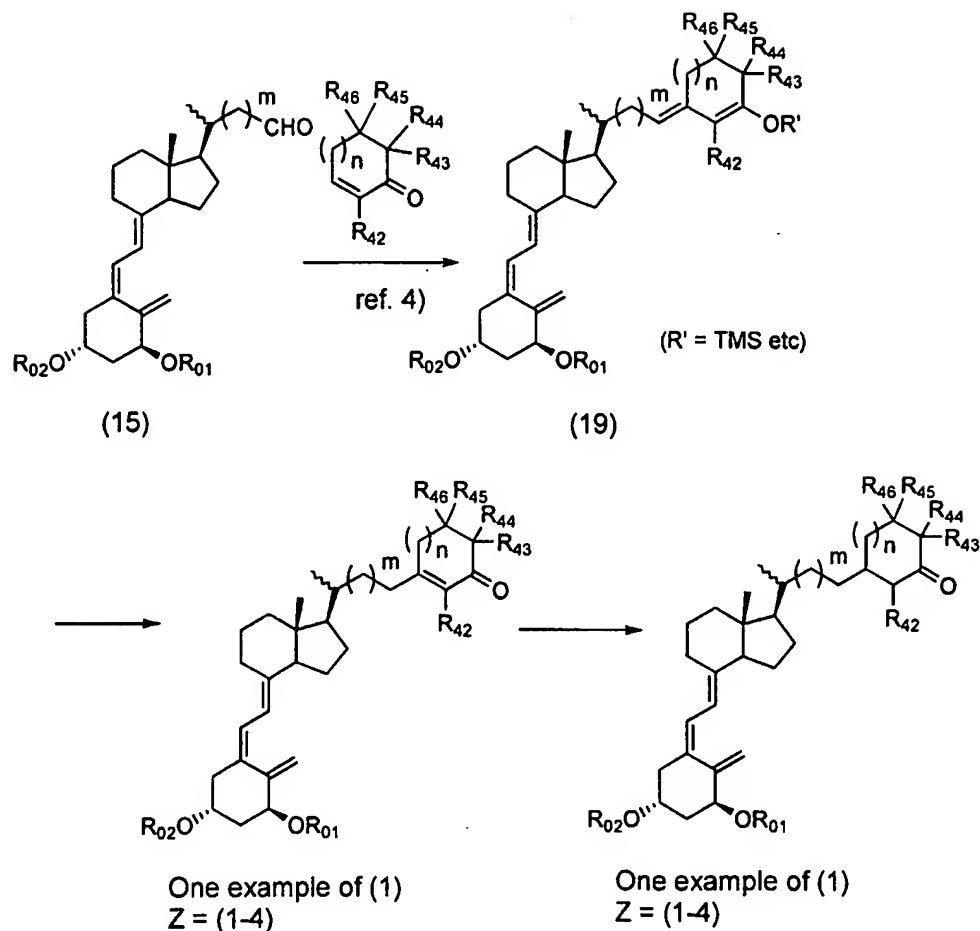
オロアセテートとパラホルムアルデヒドを用いることができる。

- また、2段階に分けたメチレン化は、イミニウム塩を付加した後、脱アミノ化することにより行うことができる。この反応において、塩基としては、例えば tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシリルアミド等が挙げられ、イミニウム塩としては、例えば、ヨウ化N, N-ジメチル (メチレン) アンモニウム、トリフルオロ酢酸N, N-ジメチル (メチレン) アンモニウム等が挙げられる。また、イミニウム塩は2級アミンとホルムアルデヒドまたはその等価体より系中で発生させてもよい。

- 10 脱アミノ化は加熱またはアンモニウム塩への誘導等によって行われる。

- また、化合物 (15) から (1) ($Z = (1-4)$ 、 $R_{41} = D = E =$ 水素原子; $Z = (1-4)$ 、 $D =$ 水素原子、 E と R_{41} が一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す) への誘導は、例えば下記 Scheme 32のように、化合物
- 15 (15) を不飽和エノンとカップリングして得られるエノールエーテル (19) から行うことができる。

Scheme 32



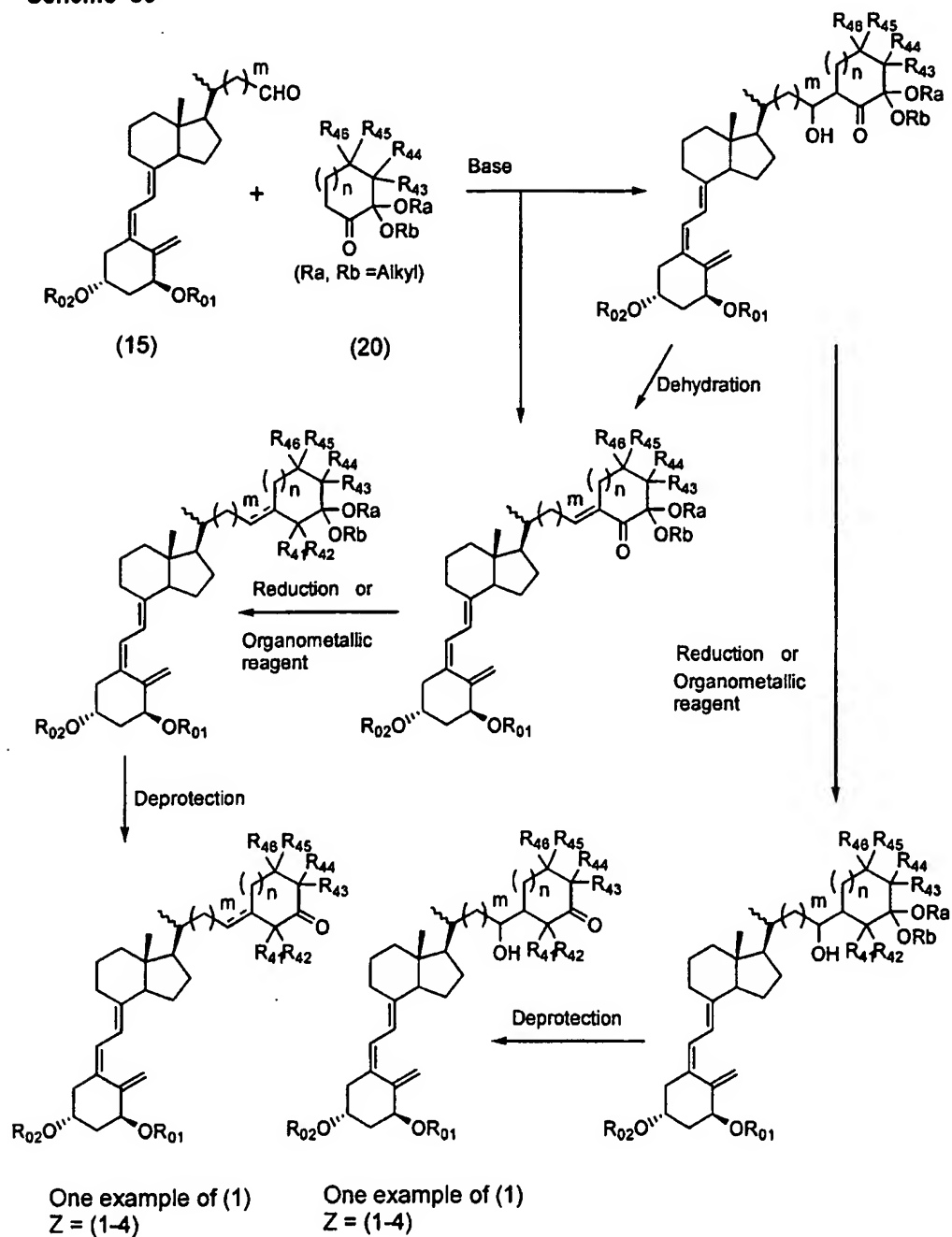
ref. 4) *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3400-3402.

上記 Scheme 32 中のカップリング反応および (19) から (1) への誘導は公知の方法により行うことができる。

- 5 また、化合物 (15) から (1) ($Z = (1-4)$) ; D と E の組み合わせが、ともに水素原子を表すか、D は水酸基で E は水素原子を表すか、D と E が一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表し ; R_{41} と R_{42} の組み合わせが、(水素原子と水酸基)、(水素原子と $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基)、(水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基と水酸基)、または (水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基と $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基) であるものへの誘導は、例えば下記 Scheme 33 のように、アルデヒド (15) とケトン α 位のカルボニル基がアセタールで保護されたシ
- 10

クロアルカノン (20) とでアルドール反応を行い、その後必要に応じて、脱水反応、還元反応または有機金属試剤との反応、アセタール脱保護等により行うことができる。

Scheme 33



5

上記のアルドール反応、脱水反応、還元反応は上記 Scheme 28 の条件により行う

ことができる。

有機金属試剤との反応に用いられる有機金属試剤としては、有機リチウム化合物、Grignard試剤、有機セリウム試剤等が挙げられる。

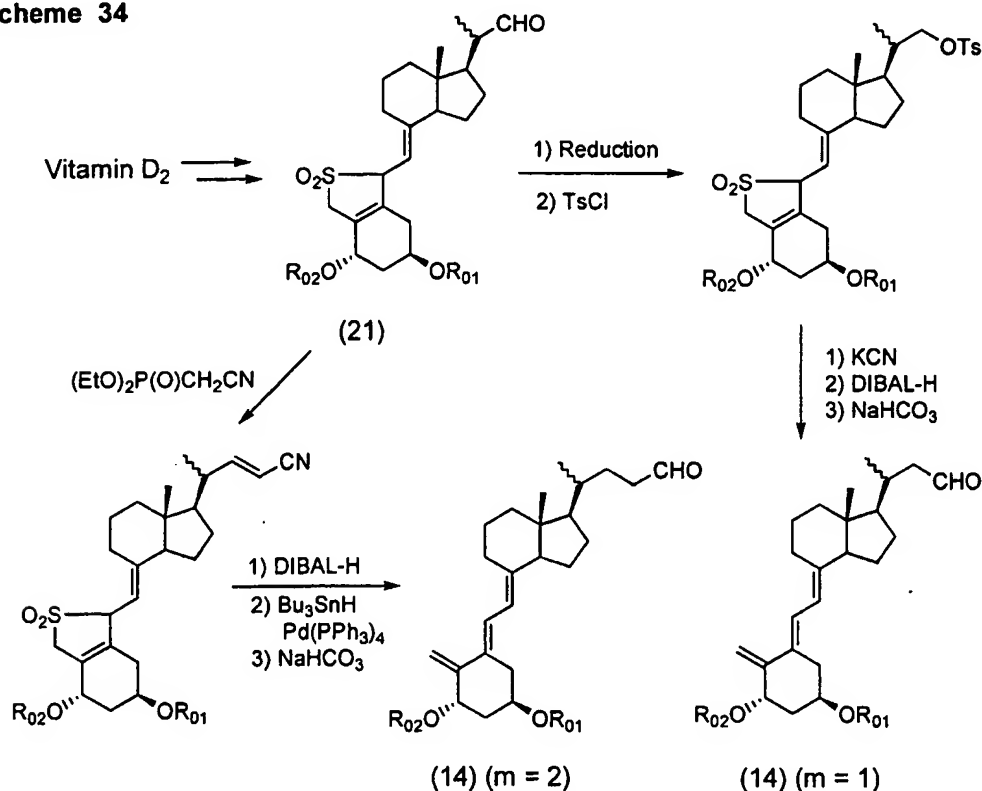
アセタールの脱保護は、触媒としてトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、
5 トルエンスルホン酸-ピリジンコンプレックス等を用いて行うことができる。

また、化合物(15)から(1) ($Z = (1-1)$ 、 $(1-2)$ 、 $(1-5)$)への誘導も前記 Scheme 2 から 26 に示した反応を用いることにより、達成することができる。

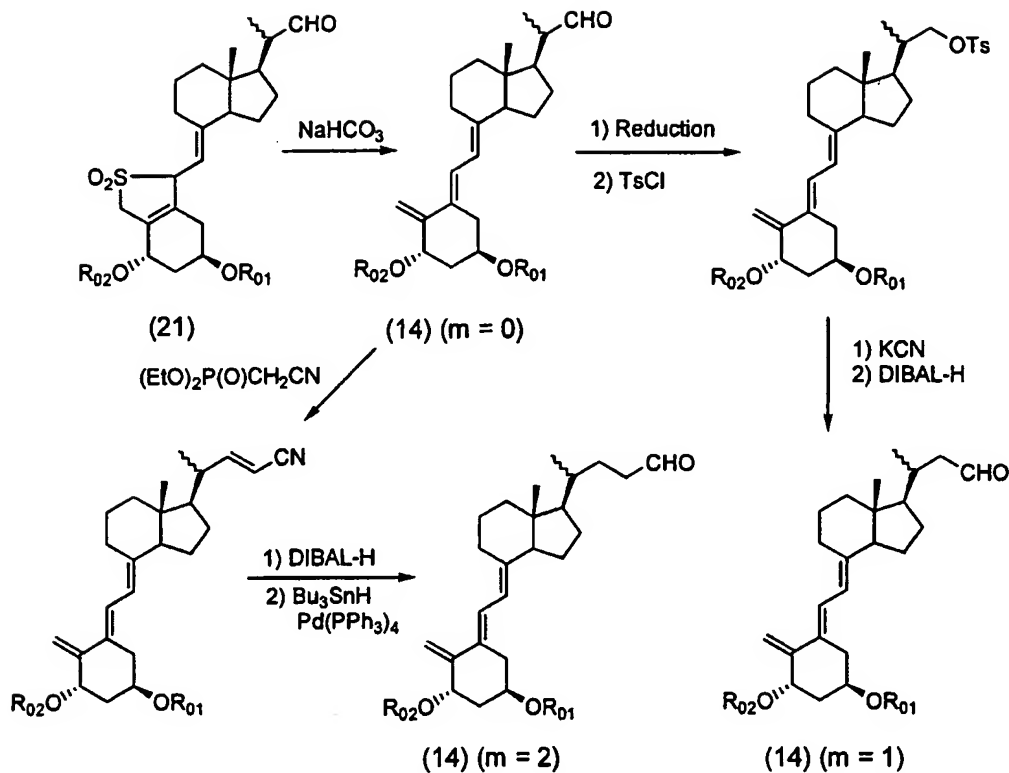
10

上記式(14)で表されるアルデヒドは、例えば下記 Scheme 34、35 のように製造することができる。すなわち、ビタミンD₂より公知の方法(国際出願WO90/0991号明細書; テトラヘドロン(Tetrahedron)、20巻、4609-4619頁、1987年)によって得ることができる(21)を原料に用いて
15 mが0、1、および2である(14)を得ることができる。

Scheme 34



Scheme 35



5 以上のようにして得られる上記式(1)で表される化合物は、必要に応じて脱保護反応を行うことにより R_{01} 、 R_{02} が水素である上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体に変換できる。

- 脱保護反応は以下のように行うことができる。 R_{01} および R_{02} がアセチル基である場合、通常のアルカリ加水分解、シアン化カリウム、アンモニアメタノール等を用いることができる。、 R_{01} および R_{02} がメトキシメチル基、テトラヒドロ-4H-ピラン-2-イル基である場合、酸条件下例えば塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などや、
- 10 ピリジニウム p-トルエンスルホネート (PPTS)、 LiBF_4 などを用いることができる。 R_{01} および R_{02} が、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基である場合、公知の方法(例えばキャバリー (Caverly)、テトラヘドロン (Tetrahedron)、20巻、4609-4619頁、1987年)に準じて行うことができ、脱保護剤として例えばテトラブチルアンモニウムフロリド、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、フッ化水素等を用いること
- 15 ができる。反応に用いられる有機溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒；ヘキサン、トルエン等の炭化水素系溶媒；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニ

トリル等の水溶性溶媒；またはこれらの混合溶媒等があげられ、化合物の溶解性、反応性を考慮し選ぶことができる。反応温度は、一般に -20°C から溶媒の沸点の範囲が使用される。反応時間は用いる脱水剤、脱保護剤、反応溶媒および反応温度により異なり、通常薄層クロマトグラフィー等の分析手段を用いて、出発原料が消失するまで行うことが望ましい。

また、上記脱保護反応にうち、とくに R_{01} および R_{02} が、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、 t -ブチルジメチルシリル基である場合、テトラフルオロボレートアルカリ金属塩と鉱酸の組み合わせからなる試剤で行うこともできる。テトラフルオロボレートアルカリ金属塩としては、リチウムテトラフルオロボレート、ナトリウムテトラフルオロボレート、カリウムテトラフルオロボレートが用いられ、鉱酸としては、塩酸、硫酸などを用いることができる。テトラフルオロボレートアルカリ金属塩は脱保護する水酸基に対して1~3当量、鉱酸は0.05~3当量用いることが好ましい。反応溶媒、反応温度、反応時間は上記の脱保護反応と同様の条件が適用できるが、特に反応溶媒としてはアセトニトリルや塩化メチレンが、反応温度は 0°C ~室温、反応時間は10分~1時間程度が好ましい。

また、上記式(3)で表されるビタミン D_3 誘導体の製造は、公知の方法、例えば国際公開WO95/33716号明細書に記載された方法により行うことができる。

以上のようにして得られるビタミン D_3 誘導体は、必要に応じて前述のような医薬上許容される溶媒和物に変換することができる。

また、本発明は治療有効量の上記式(1)または(3)で表されるビタミン D_3 誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する炎症性呼吸器疾患の治療剤であり、それを用いた該疾患群の治療方法である。

本発明の治療剤ないし治療方法の対象となる炎症性呼吸器疾患としては、例えば急性上気道感染症、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、慢性下気道感染症、肺気腫、肺炎、気管支喘息、肺結核後遺症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症、および肺線維症からなる群から選ばれる1種または2種以上の炎症性呼吸器疾患を好ましいものとして挙げることができる。

これらの中でも、本発明の対象の炎症性呼吸器疾患としては、例えばかぜ、急性咽頭炎、急性鼻炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性喉頭炎、急性喉頭蓋炎、および急性気管支炎なる群から選ばれる1種または2種以上の急性上気道感染症、または例えば慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、および気管支拡張症なる群から選ばれる1種または2種以上の慢性下気道感染症を好ましいものとして挙げるすることができる。

また、本発明は治療有効量の上記式(1)で表わされるビタミン D_3 誘導体または

その医薬上許容される溶媒和物を含有する、悪性腫瘍、関節リウマチ、骨粗鬆症、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、乾癬症、および皮膚炎からなる群から選ばれる疾患の治療剤であり、それを用いた該疾患群の治療方法である。

- さらに、本発明は治療有効量の、上記式(1)で表わされるビタミンD₃誘導体
5 あって、ビタミンD₃アンタゴニスト作用を有する化合物を含有する、ビタミンD₃過剰に基づく高カルシウム血症、副甲状腺機能低下症、軟骨代謝異常疾患からなる群から選ばれる疾患の治療剤であり、それを用いた該疾患群の治療方法である。ビタミンD₃過剰に基づく高カルシウム血症とは例えばサルコイドーシスのような造腫瘍性マクロファージ様細胞または悪性リンパ腫患者のリンパ球細胞がビタミンD₃を過剰産生することにより引き起こされる疾患、あるいはビタミンD₃の大量投与により引き起こされるビタミンD₃中毒症をいう。副甲状腺機能低下症としては、例えばPTH産生低下による特発性あるいは術後性副甲状腺機能低下症等が挙げられる。軟骨代謝異常疾患としては、例えば軟骨細胞ないし基質中のコラーゲン、プロテオグリカン等の合成能低下あるいは破壊により軟骨成分が分解され軟骨が減少するような疾患が挙げられ、
10 のような疾患として、例えば変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ熱等を挙げることができる。

本発明の各種疾患の治療剤は、経口的に、あるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、経鼻、直腸内等の非経口的に、または吸入によって投与することができる。

- 経口投与のための剤型としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、シロ
20 ップ剤、カプセル剤などがある。

- 錠剤を調製する際には常法に従ってラクトース、スターチ、炭酸カルシウム、結晶性セルロース、あるいはケイ酸などの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カルシウム、あるいはポリビニルピロリドン等の結合剤；アルギン酸ナトリウム、重ソウ、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸モノグリセライド
25 等の崩壊剤；グリセリン等の湿潤剤；カオリン、コロイド状シリカ等の吸収剤；タルク、粒状ホウ酸などの潤滑剤などの添加剤が用いられて製剤化される。

丸剤、散剤または顆粒剤も上記と同様添加剤を用いて常法に従って製剤化される。

- 液剤、懸濁剤、シロップ剤などの液体製剤も常法に従って製剤化される。担体としては例えばトリカプリリン、トリアセチン、ヨード化ケシ油脂肪酸エステル等のグリセロールエステル類；水；エタノール等のアルコール類；流動パラフィン、ココナツ
30 ツ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油等の油性基剤が用いられる。

カプセル剤は散剤、顆粒剤、液体製剤等をゼラチン等のカプセルに充填することにより成型される。

- 静脈内、皮下、筋肉内投与の剤型としては無菌の水性あるいは非水溶性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水溶性液剤は例えば生理食塩水などが用いられる。非水
35 溶性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ

油のような植物油、オレイン酸エチル、ヨード化ケシ油脂肪酸エステルのような注射しうる有機エステル類などが用いられる。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤などが添加され、またバクテリア保留フィルターをとおす濾過、殺菌剤の配合、あるいは照射等の処理を適宜行うことによって無菌化できる。また無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することができる。

また本発明化合物は、 α 、 β 、または、 γ -シクロデキストリンあるいはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成して使用することもできる。またリポ化の形態にした注射剤でもよい。

10 経皮投与用薬剤の剤形としては、軟膏、クリーム、ローション、液剤等が挙げられる。

軟膏の基剤としては、例えばヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、サフラワー油などの脂肪油；ラノリン；白色、黄色もしくは親水ワセリン；ロウ；オレイルアルコール、イソステアシルアルコール、オクチルドデカノール、ヘキシルデカノールなどの高級アルコール類；グリセリン、ジグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、1，3-ブタンジオールなどのグリコール類などが挙げられる。また本発明化合物の可溶化剤としてエタノール、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコールなどを用いてもよい。また必要に応じて、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウム、サリチル酸、ソルビン酸、ホウ酸などの保存剤；ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエンなどの酸化防止剤などを用いてもよい。

20 また、経皮吸収促進を図るため、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバケート、エチルカプロエート、エチルラウレートなどの吸収促進剤を加えてもよい。また、安定化を図るため、本発明化合物は α 、 β または γ -シクロデキストリンあるいはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成して使用することもできる。

25 軟膏は通常の方法によって製造することができる。クリーム剤としては水中油型クリーム剤の形態が本発明化合物の安定化を図るうえで好ましい。またその基剤としては、前述したような脂肪油、高級アルコール類、グリコール類などが用いられ、またジエチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムなどの乳化剤が用いられる。さらに必要に応じて前述したような保存剤、酸化防止剤などを添加してもよい。また、軟膏剤の場合と同様に、本発明化合物をシクロデキストリン、メチル化シクロデキストリンの包接化合物として用いることもできる。クリーム剤は通常の方法によって製造することができる。

35 ローション剤としては、懸濁型、乳剤型、溶液型ローション剤が挙げられる。懸濁型ローション剤は、アルギン酸ナトリウム、トラガント、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの懸濁化剤を用い、必要に応じて酸化防止剤、保存剤などを加えて

得られる。

乳化型ローション剤は、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムなどの乳化剤を用い、通常の方法で得られる。溶剤としては、本発明化合物をエタノールなどのアルコール溶液に溶解し、必要に応じて酸化防止剤、保存剤などを添加したものが挙げられる。

これらの剤形以外でも、パスタ剤、パップ剤、エアゾール剤等の剤形が挙げられる。これらの製剤は通常の方法によって製造することができる。

経鼻による投与の製剤は、液状または粉末状の組成物として与えられる。液状剤の基剤としては水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでもよい。粉末状剤の基剤としては、水吸収性のものが好ましく、例えば、水易溶性のポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリアクリル酸アンモニウムなどのポリアクリル酸塩類、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、アミロース、プルランなどが、また水難溶性の結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース類、ヒドロキシプロピル澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース、アミロペクチン、ペクチンなどの澱粉類、ゼラチン、カゼイン、カゼインナトリウムなどのタンパク類、アラビアガム、トラガントガム、グルコマンナンなどのガム類、ポリビニルポリピロリドン、架橋ポリアクリル酸およびその塩、架橋ポリビニルアルコールなどが挙げられ、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。これら液状剤、粉末状剤は例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

直腸内投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の坐剤が用いられる。

また吸入のためには、スプレー、ネブライザー、アトマイザー等の投与装置を用いて、本発明の有効成分のビタミンD₃誘導体を単独または適当な生体適合性の賦形剤と組み合わせて粉末状または液状組成物として疾患部位に投与することができる。あるいは代替フロン等のエアロゾル用噴射剤に懸濁または溶解させ、pMDI（定量式噴霧器）に充填することによって疾患部位に投与することもできる。またエタノール水溶液に溶解して適当な噴霧器に充填することにより疾患部位に投与することもできる。

本発明の有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常0.001~100 μ g/日程度、より好適には0.01~50 μ g/日程度であり、投与回数は通常1~3回/日であり、このような条件を満足するように製剤を調製するのが好ましい。

なお、本発明の各種疾患治療剤は、既存の薬剤と併用することも可能である。

本発明の上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体の炎症性呼吸器疾患への有用性は、後記実施例に具体的に示すように炎症性肺疾患モデルとして汎用されているリポポリサッカライド(LPS)惹起肺炎症ハムスターを用いた実験において示された。

5 すなわち、本発明の化合物はLPSで惹起した肺炎症を気道内投与および経口投与において有意に抑制することがわかった。

本発明の上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体のビタミンD₃過剰作用に基づく疾患への有用性は、後記実施例に具体的に示すように、HL-60細胞を用いた分化誘導作用を指標に示された。すなわち、活性型ビタミンD₃(1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃)により誘導されたHL-60細胞の分化を本発明の化合物は特異的に抑制することより、本発明の化合物がビタミンD₃アンタゴニストとして作用

10 することが明らかとなった。ビタミンD₃アンタゴニスト作用を有する他の上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体も、実施例と同様な評価系で選別可能である。

一方、一般に活性型ビタミンD₃化合物で最も懸念される副作用は血中カルシウム濃度の上昇であるが、本発明の化合物の血中カルシウム濃度上昇作用は、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較して顕著に低減されていることが明らかになっている。例えば、ラット経口投与において、本発明の化合物の血中カルシウム濃度上昇作用は、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と比較して、

15

化合物 No. 3105cで1/>100

20 化合物 No. 3405で1/>100

化合物 No. 5102で1/259

化合物 No. 5107で1/11 である。

以上のことから、上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体は、抗炎症作用発現濃度やビタミンD₃アンタゴニスト作用と、血中カルシウム濃度上昇作用発現濃度の分離が実現されており、副作用も発現しないと考えられる。

25

以上のことより、上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体を有効成分として含有する治療剤は炎症性呼吸器疾患やビタミンD₃過剰作用に基づく疾患に対して有用であるといえる。

ところで活性型ビタミンD₃は細胞代謝に対して種々の作用を有することが報告されているが、それらの例として、例えば、細胞の成熟および分化の刺激(田中ら、(バイオケミカル・ジャーナル(Biochem. J.)), 204巻、713-719頁、1982年; アメント(Amento)ら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(J. Clin. Invest.), 73巻、731-739頁、1984年; コールストン(Colston)ら、エンドクリノロジー(Endocrinology), 108巻、1083-1086頁、1981年;

30

35 アベートル(Abeetl)ら、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカ

デミー・オブ・サイエンス (Proc. Natl. Acad. Sci.)、
78巻、4990-4994頁、1981年)、およびインターロイキン-2産生阻
害などの免疫抑制作用 (リグビー (Rigby)、イミュノロジー・トゥデー (Im
munology Today)、9巻、54-58頁、1988年)を挙げることが
5 ができる。さらに免疫相乗作用も認められており、殺菌性酸素代謝物の産生および白
血球の走化性反応を刺激することが見いだされている。

上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体においても上述のように細胞分化誘導
能を有することが確認されている。このことにより上記式(1)で表されるビタミン
D₃誘導体は例えば悪性腫瘍、乾癬症、関節リウマチ、皮膚炎などの炎症性疾患お
よび自己免疫性疾患、感染症(とりわけ細菌性、ウイルス性および真菌性)の化学療
10 法における補助剤および単核食細胞が関連するその他の治療様相におけるような種々
の領域での治療の可能性を有する。

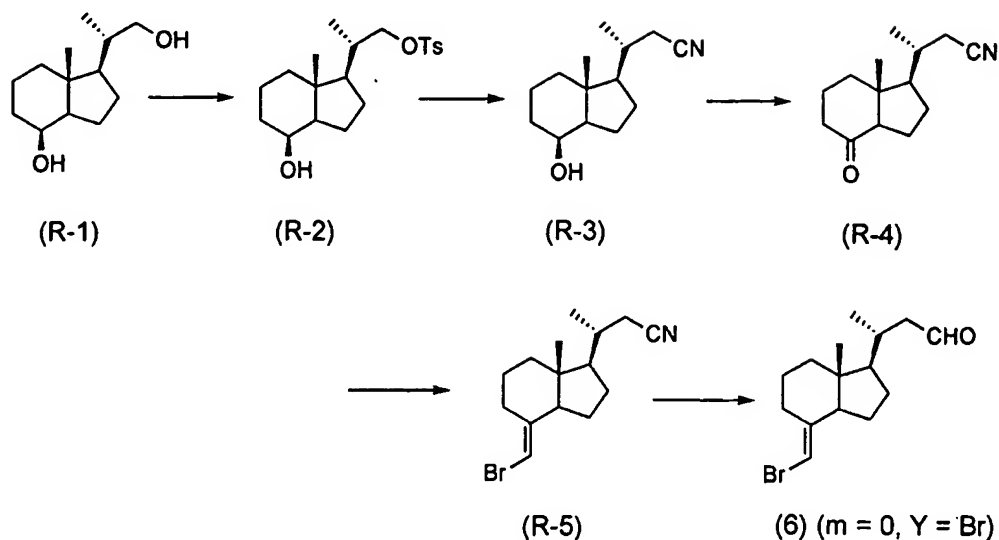
さらに活性型ビタミンD₃が有効とされている高血圧症の治療(リンド(Lin
d)ら、アクタ・メディカル・スカンジナビア(Acta. Med. Scand.)、
15 222巻、423-427頁、1987年)および真性糖尿病の治療(猪俣
ら、ボーンミネラル(Bone Mineral)、1巻、187-192頁、19
86年)、また毛髪成長の促進(ランセット(Lancet)、3月4日、478頁、
1989年)やアクネの治療(マロイ(Mallory)ら、トリコンチネンタル・ミ
ーティング・フォー・インベスティゲーティブ・デルマトロジー(Triconti
20 nental Meeting for Investigative Derma
tology)、ワシントン、1989年)に対しても同様に有効であることが期待
できる。

本発明の上記式(1)で表されるビタミンD₃誘導体の中には、1 α , 25-ジヒ
ドロキシビタミンD₃レセプターとの結合能が1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃
25 に対して同程度から約1/50と非常に高いものがあり、高いビタミンD₃様作用が
期待できる。すなわち、本発明の化合物は、活性型ビタミンD₃のもつ骨代謝維持作
用に基ついた骨粗鬆症治療剤としても有用であることが期待できる。

実施例

30 以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定され
るものではない。各実施例における化合物No. は前記表1-1-1、1-2-1、
1-3-1、1-3-2、1-4-1、1-4-2、1-5-1に示した化合物No.
を示す。化合物No. にアルファベットのついているものは、それらの立体異性体で
ある。

(参考例 1)

化合物 (6) ($m=0$, $Y=Br$) の製造

5

(1) ビタミンD₂より公知の方法 (例えば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 51巻、1264-1269頁、1986年) によって得られる (R-1) 10.0 g (47.1 mmol) を乾燥ピリジン 30 ml に溶解し、これに p-トルエンスルホン酸クロリド 10.8 g (56.5 mmol) を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応液に2規定塩酸 200 ml を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮すると (R-2) の粗体が得られた。

15 (2) 上記で得られた (R-2) の粗体を DMF 60 ml に溶解し、これにシアン化カリウム 15.3 g (235.5 mmol)、18-クラウン-6 1.24 g (4.7 mmol) を加えて、100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 4 : 1) で精製すると、(R-3) が6.50 g 得られた。収率62%。

25 (3) 上記で得られた (R-3) 6.50 g (29.4 mmol) をアセトン 80 ml に溶解し、これに無水硫酸マグネシウムをスパーテル1杯加えて室温で15分間攪拌した。この溶液にN-メチルモルホリン-N-オキシド 5.16 g (44.0

mmol)、ジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II) 141 mg (0.15 mmol)を加えて、21時間攪拌した。さらに反応液にn-メチルモルホリンオキシド 3.4 g (29.4 mmol)、ジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II) 300 mg (0.31 mmol)を加えて室温で
5 3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに0.2規定塩酸 120 mlを加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~4:1)で精製すると、(R-4)が5.92 g得られた。収率92%。

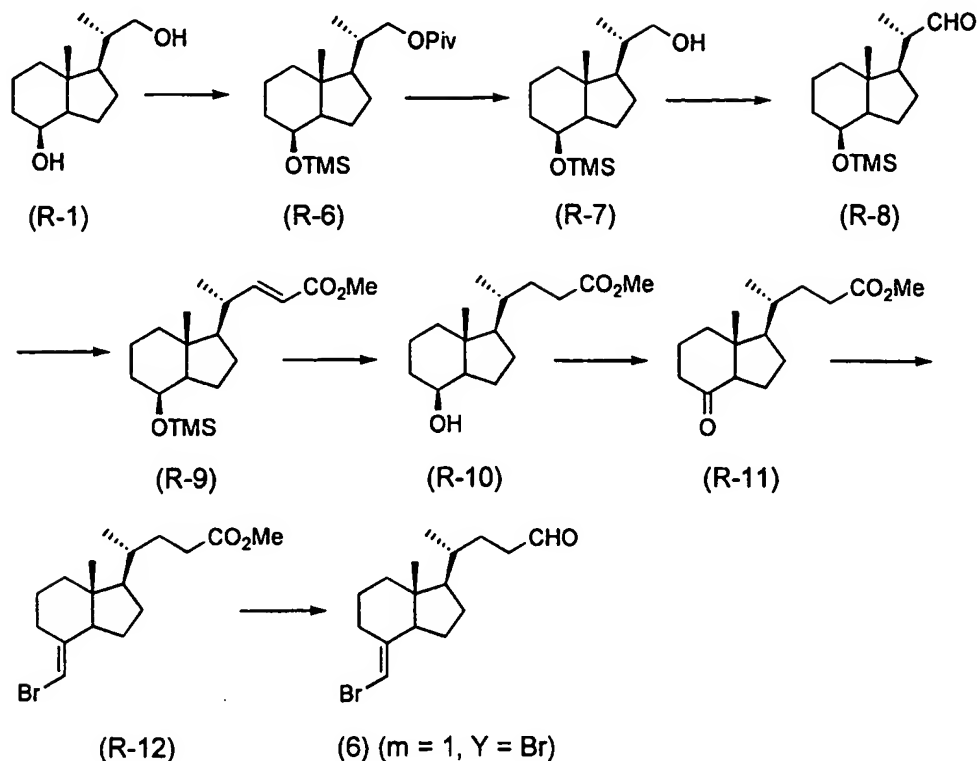
10

(4) (プロモメチル)トリフェニルホスホニウム プロミド 12.3 gを乾燥THF 270 mlに懸濁し、-40℃に冷却した。この溶液にナトリウムヘキサメチルジシラジドのTHF溶液 27.4 ml (1M、27.4 mmol)を滴下して、
15 同温度で45分間攪拌した(A液)。別の容器に上記で得られた(R-4) 2.0 g (9.12 mmol)を乾燥THF 20 mlに溶かし、これを氷冷した。この溶液に先のA液を1時間かけて滴下し、さらに氷冷下2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1~10:1)で精製すると、
20 (R-5)が1.23 g得られた。収率46%。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.59 (s, 3 H), 1.18 (d, J = 6 Hz, 3 H), 2.21-2.35 (m, 2 H), 2.86-2.91 (m, 1 H), 5.67 (s, 1 H).

25 (5) 上記で得られた(R-5) 1.23 g (4.15 mmol)を乾燥ジクロロメタン 70 mlに溶解し、-75℃に冷却した。この溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 6.2 ml (1.01 M、6.2 mmol)を滴下し、その後同温度で1.5時間攪拌した。反応液にメタノール 2 mlを加えて室温へ昇温した。この溶液に水 10 ml、飽和硫酸ナトリウム水溶液 10 ml、6規定塩酸 5 mlを加えて30分間攪拌した。析出した固形物をセライトろ過にて除去し、
30 ろ液をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:3)で精製すると、(6) (m=0, Y=Br)が0.93 g得られた。収率75%。

(参考例 2)

化合物 (6) ($m=1$ 、 $Y=Br$) の製造

5

1) ビタミンD₂より公知の方法 (例えば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、51巻、1264-1269頁、1986年) によって得られる (R-1) 10.05 g をピリジン 80 ml に溶解し、これを 0℃ に冷却し、トリメチルアセチルクロリド 6.1 ml を加え、1時間攪拌した。

10 次にトリメチルシリルクロリド 6.6 ml を加えて、さらに1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出した。有機層を集めて飽和硫酸水素カリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮すると (R-6) の粗体得られた。

15 (2) 上記で得られた (R-6) のエーテル溶液を 0℃ の t-ブトキシカリウム 21.2 g、水 2 ml のエーテル (270 ml) の懸濁液に滴下した。そのまま室温まで昇温し、一晚攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、エーテルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9:1) で精製すると、(R-7) が 12.86 g 得られた。収率 96%。

20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05 (s, 9 H), 0.90 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.10-1.96 (m, 13 H), 3.36 (dd, $J = 6.9, 10.6$ Hz, 1 H), 3.63 (dd, $J = 3.3, 10.6$ Hz, 1 H), 4.00 (br., 1 H).

- 5 (3) 上記で得られた (R-7) に対し、参考例 1 の (R-3) から (R-4) への変換と同様の処理を行い、(R-8) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06 (s, 9 H), 0.93 (s, 3 H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.24-1.83 (m, 12 H), 2.31-2.41 (m, 1 H), 4.02 (br., 1 H), 9.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H).

- 15 (4) 上記で得られた (R-8) 3.46 g のトルエン溶液 (70 ml) にメチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート 12.24 g を加えて、一晚加熱還流した。不溶物を濾過したのち溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1) で精製すると、(R-9) が 3.88 g 得られた。収率 94%。

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05 (s, 9 H), 0.92 (s, 3 H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.11-1.96 (m, 12 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.99 (br., 1 H), 5.74 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 8.9, 15.5$ Hz, 1 H).

- 25 (5) 上記で得られた (R-9) 2.08 g をメタノール 10 ml と酢酸エチル 5 ml に溶解した。濃塩酸 1 滴を加え、パラジウム-炭素を約 100 mg 加え、系内を水素置換した。そのまま室温で一晩攪拌したのち、反応液を濾過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(R-10) 1.58 g を得た。収率 96%。

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.05-2.42 (m, 17 H), 3.66 (s, 3 H), 4.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H).

- 35 (6) ピリジニウムダイクロメート (PDC) 3.64 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、0℃に冷却した。これに上記で得られた (R-10) 1.29 g のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) を滴下し、そのまま 2 時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルで懸濁させたヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 の溶液に注ぎ、この溶液をセライト濾過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1) で精製し、(R-11) 1.24 g を得

た。収率 97%。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.64 (s, 3 H), 0.96 (d, $J = 4.6$ Hz, 3 H), 1.26-2.48 (m, 17 H), 3.67 (s, 3 H).

5

(7) 上記で得られた (R-11) に対し、参考例 1 の (R-4) から (R-5) への変換と同様の処理を行い、(R-12) を得た。収率 50%。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (s, 3 H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.21-2.04 (m, 14 H), 2.23-2.42 (m, 2 H), 2.84-2.90 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H).

(8) 上記で得られた (R-12) 292 mg の塩化メチレン溶液 (5 ml) に、 -78°C でジイソブチルアルミニウムヒドライドの 0.93 M ヘキサン溶液を 1 ml 加えた。30 分撹拌したのち、メタノール 2 ml を加えよく撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温に戻し、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 25 : 1) で精製すると、化合物 (6) ($m = 1$, $Y = \text{Br}$) が 243 mg 得られた。収率 91%。

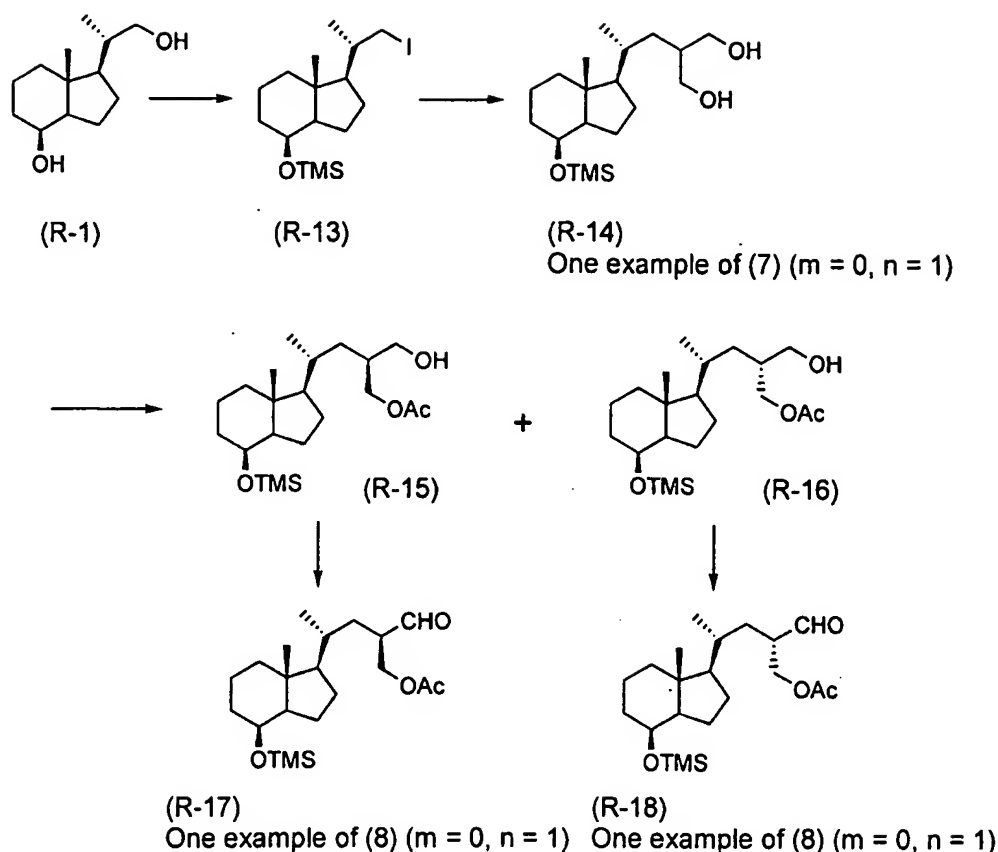
20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.26-2.05 (m, 16 H), 2.36-2.54 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 5.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 9.78 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H).

25

(参考例 3)

化合物 (R-17)、(R-18) (化合物 (8) ($m = 0$, $n = 1$) の一例) の製造



- (1) ビタミンD₂より公知の方法 (ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 51巻、1264~1269頁、1986年)
- 5 で得られる (R-1) 3 g をピリジン 15 ml に溶かし、室温でパラトルエンスルホン酸クロリド 3.2 g を加えて2時間攪拌した。この反応液に室温で窒素雰囲気下クロロトリメチルシランを滴下し、さらに20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水溶液で洗浄し、濃縮した。残さをアセトン 30 ml に溶解し、これにヨウ化ナトリウム
- 10 2.5 g を加え、5時間加熱還流した。反応液を室温に冷やし、これに飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製すると、(R-13) が4.7 g 得られた。収率85%。
- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.05 (s, 9 H), 0.87 (s, 3 H), 0.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 3 H), 1.00-2.00 (m, 13 H), 3.12 (dd, $J = 5.3, 9.6$ Hz, 1 H), 3.27 (dd, $J = 2.3, 9.6$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H)。

(2) 水素化ナトリウム 320 mg をトルエン 50 ml に懸濁し、氷冷した。この溶液にマロン酸ジエチルエステル 1.2 ml を滴下し、室温に昇温して約30分間攪拌した。この反応液に上記で得られた (R-13) 2.1 g のトルエン溶液 (10 ml) を加え、加熱還流下に10時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さをTHF 20 ml に溶解し、氷冷した。この溶液にジイソブチルアルミニウムヒドライドのトルエン溶液 (0.93 M) 10 ml を滴下し、反応溶液を室温に昇温して約4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し、(R-14) を0.94 g 得た。収率81%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.84 (s, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.60-1.90 (m, 16 H), 2.12 (br., 2 H), 3.50-3.82 (m, 4 H), 3.93 (br., 1 H).

15

(3) 上記で得られた (R-14) 171 mg をイソプロピルエーテル 2 ml に溶解し、室温でリパーゼPS 10 mg、さらにビニルアセテート 69 μl 加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液をガラスフィルターを用いて濾過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製すると、(R-15) および (R-16) がそれぞれ83 mg ずつ得られた。収率それぞれ43%。

ジアステレオマー1 ((R-15) または (R-16))

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.84 (s, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.80-2.00 (m, 17 H), 2.03 (s, 3 H), 3.44 (br., 2 H), 3.94-4.24 (m, 2 H), 3.93 (br., 1 H).

ジアステレオマー2 ((R-15) または (R-16))

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.84 (s, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.70-2.00 (m, 17 H), 2.03 (s, 3 H), 3.40-3.60 (br., 2 H), 3.94 (br., 1 H), 4.05 (br., 1 H).

(4) 上記で得られた (R-15) 84 mg をトルエン 10 ml に溶解し、これにアリル炭酸メチル 3 ml、さらにジクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム 21 mg を加えて加熱還流下3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：

1) で精製すると、(R-17) が 64 mg 得られた。収率 75%。

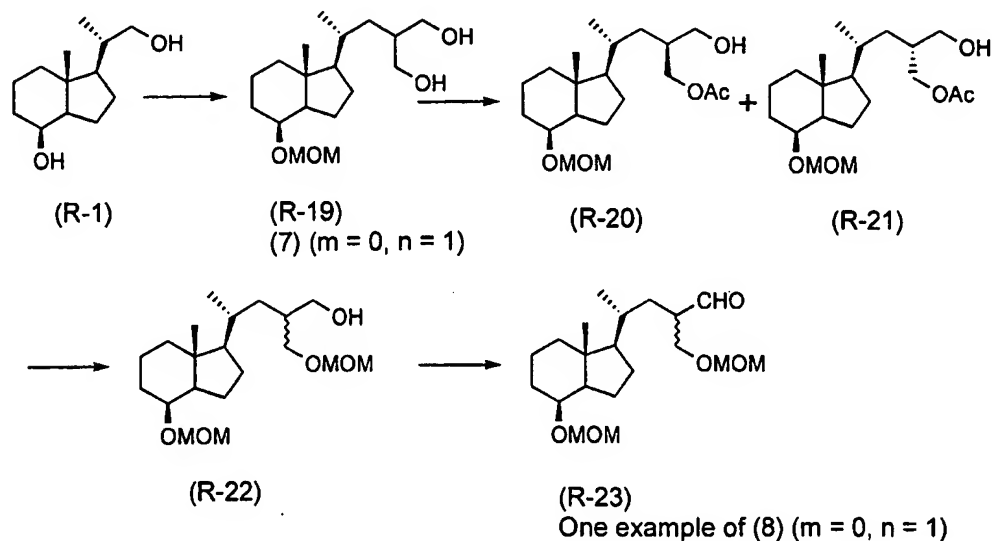
¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.82 (s, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H),
0.80-2.00 (m, 16 H), 1.99 (s, 3 H), 3.94 (br., 1 H), 4.00-4.30 (m, 2 H),
5 9.57 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H).

(5) 参考例 3 (4) と同様に、上記で得られた (R-16) を用いて (R-18) を製造した。収率 70%。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.84 (s, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H),
0.80-2.00 (m, 16 H), 1.99 (s, 3 H), 3.94 (br., 1 H), 4.15-4.30 (m, 2 H),
9.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H).

(参考例 4)

15 化合物 (R-23) (化合物 (8) (*m* = 0, *n* = 1) の一例) の製造



(1) 参考例 3 (1)、(2) と同様に、クロロトリメチルシランの代わりにクロロ
20 メチルメチルエーテルを用いることにより (R-1) から (R-19) を製造した。
収率 77%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.83 (s, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.60-2.00 (m,
16 H), 3.28 (s, 3 H), 3.30-3.90 (m, 4 H), 3.77 (br., 1 H), 4.46 (d, *J* = 6.6
25 Hz, 1 H), 4.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H).

(2) 参考例 3 (3) と同様に、上記で得られた (R-19) を用いて (R-20) および (R-21) を製造した。収率は 49% (R-20)、49% (R-21)。

ジアステレオマー 1 ((R-20) または (R-21))

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (s, 3 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.70-2.00 (m, 16 H), 2.07 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.47 (dd, J = 6.3, 11.2 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J = 3.3, 11.2 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.0-4.15 (m, 2 H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 1 H).

ジアステレオマー 2 ((R-20) または (R-21))

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (s, 3 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.80-2.00 (m, 16 H), 2.07 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.40-3.50 (m, 2 H), 3.84 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 6.5, 11.2 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 6.6 Hz, 1 H).

- 15 (3) 窒素雰囲気下、上記で得られた (R-20) と (R-21) の混合物 5.7 g をジイソプロピルエチルアミン 15 ml に溶解し、氷冷下、クロロメチルメチルエーテル 1.8 ml を滴下し、そのまま終夜で攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さをメタノールと水 (4 : 1) の混合溶媒 50 ml に溶解し、これに 4 規定水酸化リチウム水溶液を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 酢酸エチルのみ) で精製し、(R-22) を 4.72 g 得た。収率 83%。このサンプルは MOMCH₂ 基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

25

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (s, 3 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 3.40-3.70 (m, 2 H), 3.84 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 6.9 Hz, 1 H).

- 30 (4) 参考例 3 (4) と同様に、上記で得られた (R-22) を用いて (R-23) を製造した。収率 76%。このサンプルは MOMCH₂ 基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

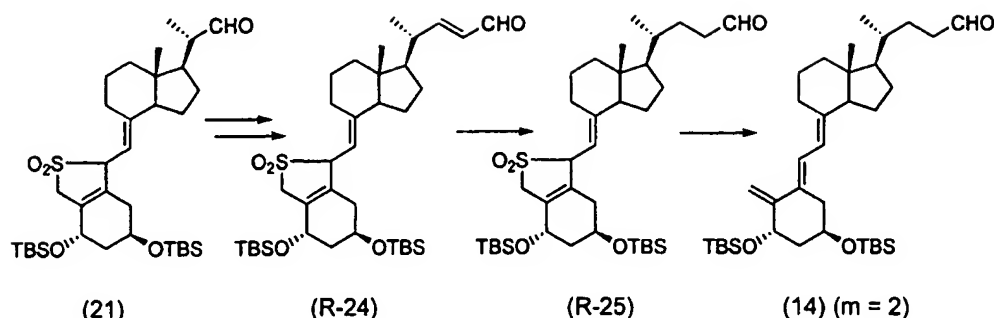
- 35 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.00-2.00 (m, 16 H), 3.33 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.55-3.75 (m, 2 H), 3.85 (br., 1 H), 4.40-4.70 (m, 2 H), 9.65 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 9.71 (d, J = 2.2

Hz, 1 H).

(参考例 5)

化合物 (14) ($m=2$) の製造

5



(1) 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム 220 mg (60% in oil, 5.5 mmol) を乾燥 THF 60 ml に懸濁し、氷冷した。この溶液にジエチルシアノメチルホスホネート 0.97 ml (6 mmol) の乾燥 THF 溶液 (10 ml) を滴下し、そのまま 15 分間攪拌した。この反応液に、公知の方法 (国際出願 WO 90/0991 号明細書; テトラヘドロン (Tetrahedron)、20 巻、4609-4619 頁、1987 年) によって得られる (21) 3.2 g (5 mmol) の乾燥 THF 溶液 (10 ml) を滴下し、氷冷下に 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さを乾燥ジクロロメタン 60 ml に溶解し、-78℃ に冷却した。この溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド/トルエン溶液 7.4 ml (1.01 M, 7.5 mmol) を滴下し、その後同温度で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製すると、(R-24) が 2.8 g 得られた。収率 87%。

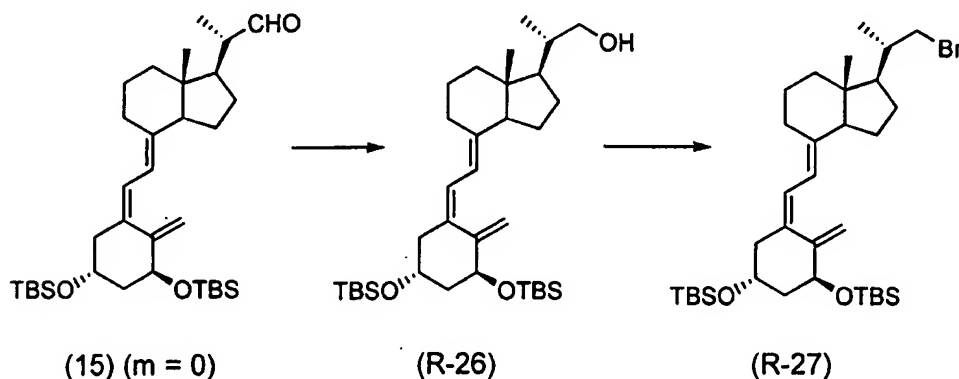
(2) 窒素雰囲気下、上記で得られた (R-24) 1.0 g (1.51 mmol) を乾燥トルエン 20 ml に溶解し、これにテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 62 mg (0.054 mmol)、次いでトリブチルスズヒドリド 2.0 ml (7.55 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 5 : 1) で精製すると、(R-25) が 0.6 g 得られた。収率 60%。

(3) 上記で得られた (R-25) 580 mg (0.87 mmol) をエタノール 30 ml に溶解し、これに炭酸水素ナトリウム 0.73 g (8.7 mmol) を加えて 80℃ で 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲル
5 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1) で精製すると、(14) (m = 2) が 454 mg 得られた。収率 87%。

(参考例 6)

化合物 (R-27) の製造

10



(1) 公知の方法 (国際出願 WO 90/0991 号明細書 ; テトラヘドロン (Tetrahedron)、20 巻、4609-4619 頁、1987 年) によって得られる (15) (m = 0) 620 mg (1.08 mmol) をメタノール 20 ml に溶解し、0℃ に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム 80.6 mg (2.13 mmol) を 15 分ごとに 3 回に分けて加え、その後 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、
15 酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、(R-26) を 429 mg 得た。収率 60%。
20

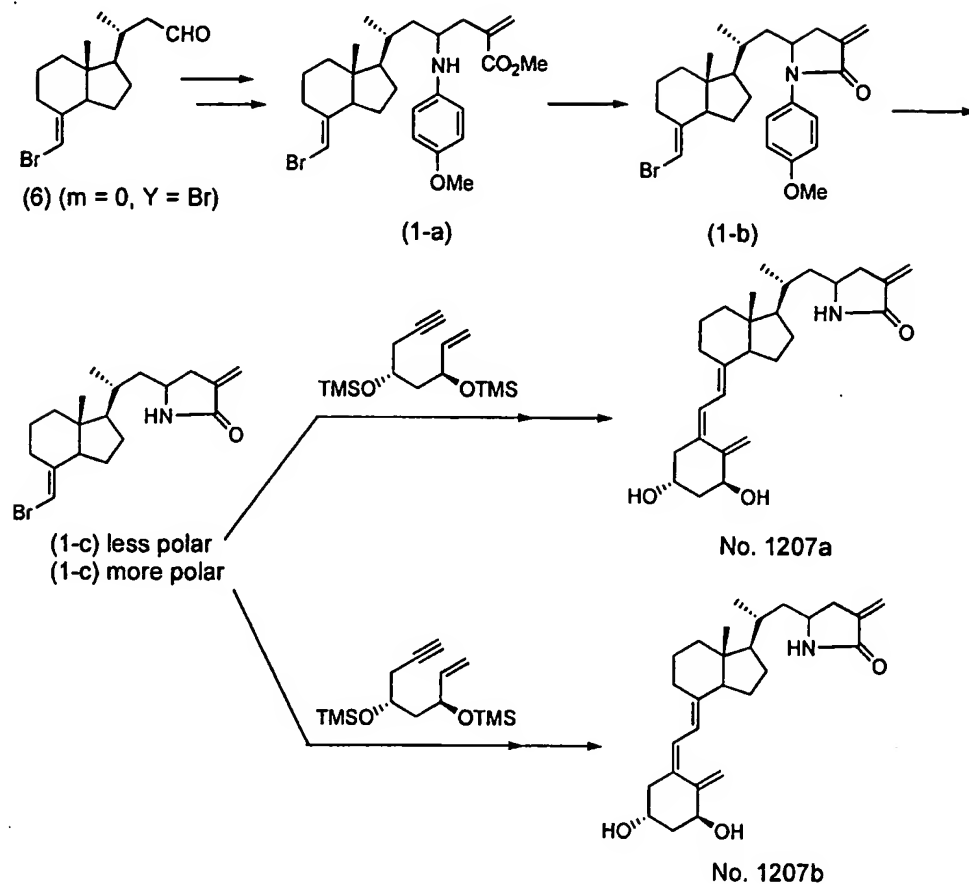
¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.56 (s, 3 H), 0.85 (s, 18 H), 1.05 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2.1-1.2 (m, 18 H), 2.22 (dd, J = 7, 13 Hz, 1 H), 2.43 (br., 1 H), 2.82 (br., 1 H), 3.39 (dd, J = 3, 9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 3, 10 Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H), 4.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 11 Hz, 1 H).
25

(2) 上記で得られた (R-26) 223 mg (0.388 mmol)、四臭化炭素 161 mg (0.485 mmol) をジクロロメタン 1 ml に溶解し、0℃に冷却した。これにトリフェニルホスフィン 153 mg (0.582 mmol) を加えて 3 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルとヘキサン (3 : 1) の混合溶媒 30 ml で洗い、可溶部のみをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) で精製すると、(R-27) が 196 mg 得られた。収率 82%。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.56 (s, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 1.06 (d, 3 H, *J* = 7 Hz), 2.1-1.2 (m, 17 H), 2.20 (dd, *J* = 7, 13 Hz, 1 H), 2.45 (br., 1 H), 2.82 (br., 1 H), 3.36 (dd, *J* = 3, 9 Hz, 1 H), 3.50 (dd, *J* = 3, 10 Hz, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 4.86 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 5.17 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 6.02 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 6.23 (d, *J* = 11 Hz, 1 H).

(実施例 1-1)

化合物 No. 1207a、No. 1207b の製造



5

- (1) 窒素雰囲気下、参考例1の方法によって得られる(6) ($m = 0$, $Y = \text{Br}$) 629mg (2.10mmol)を乾燥THF 4mlに溶解し、氷冷した。この溶液に無水硫酸マグネシウム 304mg (2.52mmol)と4-メトキシアニリン 263mg (2.10mmol)の乾燥THF溶液(4ml)を加え、氷冷下で
- 10 4時間攪拌した。この溶液に、亜鉛粉末(塩酸で洗浄したもの) 206mg (3.15mmol)とメチル 2-ブロモメチレンアクリレート 376mg (2.10mmol)を加えて氷冷下で2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:
- 15 1~12:1)で精製すると、(1-a)が803mg得られた。収率76%。このサンプルはラクタム環上の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。ジアステレオマー比:1.4/1。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.53 & 0.58 (s, 3 H), 0.90 & 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.17-1.70 (m, 7 H), 1.85-2.06 (m, 6 H), 2.15-2.36 (m, 1 H), 2.58-2.88 (m, 2 H), 3.12 (br., 1 H), 3.58 (br., 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.53 & 5.60 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 6.18 (s, 3 H), 6.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.73-7.79 (m, 2 H).

(2) 上記で得られた (1-a) 400 mg (0.79 mmol) を THF 4 ml とメタノール 6 ml の混合溶媒に溶解し、これに4規定水酸化リチウム 1.0 ml (3.96 mmol) を加えて、室温で4.5時間、さらに50℃で1.5時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加えてpHを約5に調整し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮すると、残さが455 mg 得られた。このうち100 mg を乾燥トルエン 3 ml 溶解し、これにシリカゲル 400 mg、モレキュラーシーブス 3A 200 mg を加え、105℃で4時間攪拌した。反応液をガラスロートでろ過し、不溶物をメタノールで洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製すると、(1-b) が50 mg (収率59%、ジアステレオマー比/1.4 : 1) 得られた。残りの残さ (355 mg) も同様に処理することにより (1-b) に誘導した。合わせて217 mg 得られた。収率58%。このサンプルはラクタム環上の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.41 & 0.58 (s, 3 H), 0.92 & 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.04-2.00 (m, 14 H), 2.47-2.58 (m, 1 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 3.00-3.17 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 4.11-4.23 (m, 1 H), 5.40 (s, 1 H), 5.61 & 5.64 (s, 1 H), 6.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.32 & 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H).

25

(3) 上記で得られた (1-b) 167 mg (0.35 mmol) をアセトニトリル 5 ml 溶解し氷冷した。これに硝酸セリウムアンモニウム 581 mg (1.06 mmol) の水溶液 (4 ml) を滴下し、氷冷下で40分間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。ここで得られた残さと、別途出発原料 (1-b) 50 mg から同様の反応を行って得られた残さを合わせて、これらをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製すると、(1-c) 低極性物が68 mg (収率40%)、(1-c) 高極性物が44 mg (収率26%) がそれぞれ得られた。これらはラクタム環上の不斉点に基づく立体異性体である。

35

(1-c) 低極性物

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.58 (s, 3 H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.15-1.37 (m, 4 H), 1.39-1.71 (m, 7 H), 1.80-2.17 (m, 3 H), 2.32-2.42 (m, 1 H), 2.85-2.89 (m, 1 H), 3.01 (ddt, *J* = 2.5, 7.8, 17.0 Hz, 1 H), 3.72-3.81 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 5.95 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.39 (br., 1 H).

(1-c) 高極性物

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.58 (s, 3 H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 1.17-1.72 (m, 11 H), 1.80-2.07 (m, 3 H), 2.36-2.46 (m, 1 H), 2.85-3.02 (m, 2 H), 3.70-3.79 (m, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 5.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 5.98 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.57 (br., 1 H).

(4) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 10.7 mg (41 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加体 7.1 mg (6.8 μmol)を乾燥トルエン 0.75 mlに溶解し、窒素雰囲気下室温で20分間攪拌した。この溶液に上記で得られた(1-c)低極性物 25 mg (68 μmol)と(3S)、(5R)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-イン 39 mg (136 μmol)のジイソプロピルエチルアミン溶液(0.75 ml)を加えて100℃で6時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮すると、粗精製のカップリング体が得られた。これをアセトニトリル3 mlに溶解し、氷冷下、リチウムテトラフルオロボレート 33 mg (352 μmol)、次いで硫酸 106 μmol(1規定アセトニトリル溶液 106 ml)を加えてそのまま20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1、ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=3:3:1)で精製した。上記の操作を原料の(1-c)(低極性物)43 mg (117 μmol)より再度行い、先のサンプルと合わせた。これをHPLC分取(カラム:ODS、アセトニトリル:水=45:55)で精製すると、化合物No. 1207aが3.3 mg得られた。収率4.2%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (s, 3 H), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.18-1.75 (m, 13 H), 1.75-2.02 (m, 5 H), 2.28-2.44 (m, 2 H), 2.57-2.62 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.97-3.07 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 5.99 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.02 (d, *J* =

11.5 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 6.37 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H).

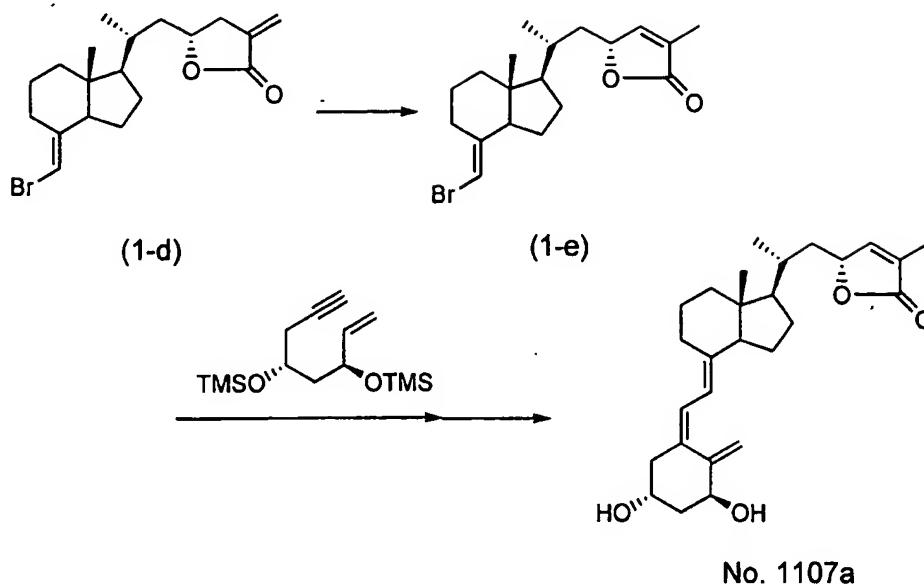
(5) 同様の操作を、(1-c) 高極性物 44 mg (120 μ mol) を原料として行い、化合物 No. 1207b を 2.7 mg 得た。収率 5.3%。

5

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 0.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.17-1.74 (m, 13 H), 1.88-2.03 (m, 5 H), 2.32 (dd, $J = 6.7$ and 13.3 Hz, 1 H), 2.37-2.46 (m, 1 H), 2.57-2.63 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.32-5.34 (m, 2
10 H), 5.71 (br. s, 1 H), 5.99 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H).

(実施例 1-2)

化合物 No. 1107a の製造



5

(1) 国際公開WO 95/33716号明細書に記載の方法によって製造した、(1-d) 27 mg (73.5 μ mol) のエタノール溶液 (5 ml) にロジウムクロリド 1 mg を加えて、80℃で終夜撹拌した。溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (1-e) が 23.5 mg 得られた。収率 87%。

10

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.59 (s, 3 H), 0.70-3.00 (m, 15 H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 2.80-2.90 (m, 1 H), 4.93-4.99 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 6.99 (t, J = 1.6 Hz, 1 H)。

15

(2) トリフェニルホスフィン 13.7 mg (52 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加体 9 mg (8.6 μ mol) を乾燥トルエン 1.0 ml に溶解し、窒素雰囲気下室温で15分間撹拌した。この溶液に上記で得られた (1-e) 23.5 mg (64 μ mol) と (3S)、(5R)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-イン 49.5 mg (174 μ mol) のジイソプロピルエチルアミン溶液 (1.0 ml) を加えて90℃で終夜撹拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルを用いたショートカラムで粗精製した。得られたカップリング体の粗精製物をTHF (3 ml) に溶かし、0℃で1NのTBAF・THF溶液を滴下した。この

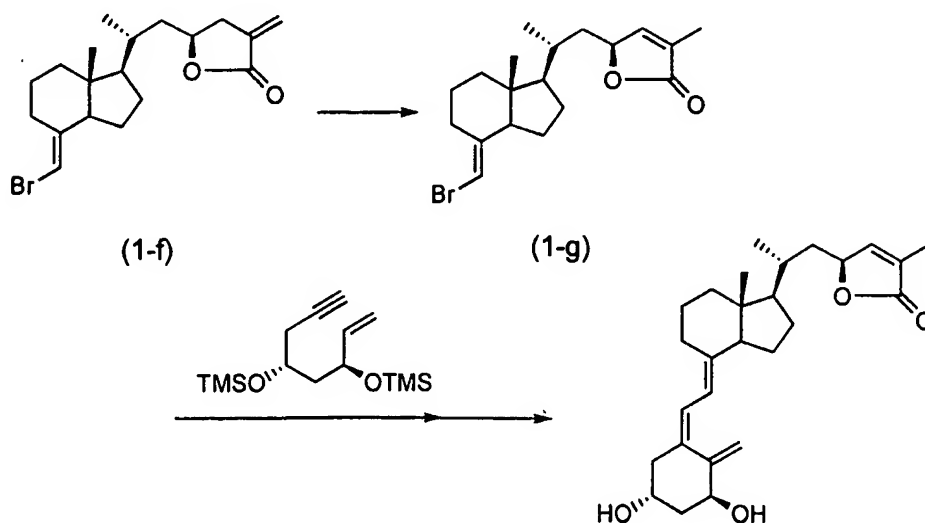
20

まま室温で30分間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。このサンプルをHPLC分取（カラム：ODS、アセトニトリル：水＝40：60）で精製すると、化合物No. 1107aが
5 7.9mg得られた。収率29%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 0.60–3.00 (m, 19 H), 1.06 (d, $J = 4.5$ Hz, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.90–5.01 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 7.8$ Hz,
10 1 H), 6.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H).

(実施例1-3)

化合物No. 1107bの製造



15

No. 1107b

(1) 国際公開WO95/33716号明細書に記載の方法によって製造した(1-f)を用いて実施例1-2と同様に製造した。

20 (1-g) :

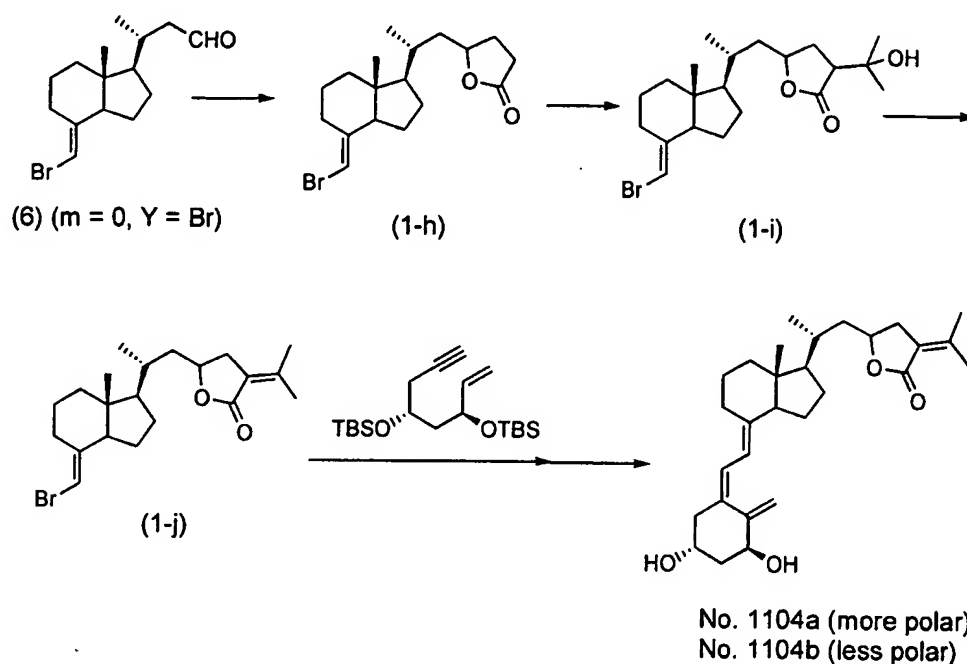
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59 (s, 3 H), 0.70–3.00 (m, 15 H), 1.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 2.80–2.90 (m, 1 H), 4.93–4.99 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 7.06 (t, $J = 1.6$ Hz, 1 H).

No. 1107b:

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.56 (s, 3 H), 0.60–3.00 (m, 19 H), 0.97 (d, *J* = 4.1 Hz, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.94 (br., 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H).

(実施例 1–4)

化合物 No. 1104a、No. 1104b の製造



10

(1) 窒素雰囲気下、参考例 1 の方法によって得られる (6) (*m* = 0、*Y* = Br) 0.51 g (1.70 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 ml に溶解し、−70℃に冷却した。これに四塩化チタン 0.64 g (3.41 mmol) を加え、さらに
15 (1-(エトキシシクロプロピル)オキシ)トリメチルシラン 0.59 g (3.41 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 (3 ml) を滴下した。その後−70℃で1時間、氷冷下で1.5時間、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えてこれを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さを乾燥 THF 4 ml に溶解し、これに室温で TBAF の THF 溶液 1.0 ml (1 M、1.0 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えてこれを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル

20

ル＝20：1～5：1）で精製すると（1-h）が357mg得られた。収率59%。
このサンプルはラクトン環上の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.58, 0.58 (s, 3 H), 1.00-1.04 (m, 3 H), 1.20-2.05 (m, 15
5 H), 2.29-2.38 (m, 1 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 4.54-4.62 (m,
1 H), 5.66 (s, 1 H).

MS : m/e 355.3 (M + 1)⁺

（2）窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 93mg (0.91mmol) を乾燥
10 THF 3mLに溶解し、これを-30℃に冷却した。これにn-ブチルリチウムの
ヘキサン溶液 0.57mL (1.47M, 0.84mmol) を加えた後、反応液
を-70℃に冷却した。この溶液に上記で得られた（1-h）250mg (0.70
4mmol) の乾燥THF溶液 (3mL) を滴下し、そのまま-70℃で1時間攪拌
15 した。この溶液にアセトン 49mg (0.84mmol) の乾燥THF溶液 (2m
L) を加えて、徐々に昇温しながら2時間攪拌した（最終温度-35℃）。反応液に
飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて
飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1～3：1）で精製すると、（1-i）が226m
20 g得られた。収率78%。このサンプルはラクトン環上の不斉点に基づく立体異性体
の混合物である。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.58 (s, 3 H), 1.01-1.04 (m, 3 H), 1.22-2.07 (m, 13 H),
1.26-1.32 (m, 6 H), 2.19-2.28 (m, 2 H), 2.31-2.45 (m, 1 H), 2.72-2.80 (m, 1
25 H), 2.86-2.89 (m, 1 H), 3.41, 3.62 (br., 1 H), 4.57-4.75 (m, 1 H), 5.65 (s,
1 H).

MS : m/e 413.3 (M + 1)⁺

（3）上記で得られた（1-i）226mg (0.55mmol) を乾燥塩化メチレ
ン 5mLに溶解し、これにジメチルアミノピリジン 334mg (2.73mmol)
30 L) を加えた。この溶液を氷冷し、これにメタンスルホンクロリド 125mg
(1.09mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えてこれを酢
酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さを
シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1～10：
1）で精製すると（1-j）が179mg得られた。収率83%。このサンプルはラ
35 クトン環上の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.58 (s, 3 H), 1.00-1.03 (m, 3 H), 1.22-1.81 (m, 11 H), 1.86, 1.86 (s, 3 H), 1.94-2.04 (m, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 2.84-2.93 (m, 2 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H).

MS : m/e 395.3 ($M + 1$)⁺

5

- (4) 実施例 1-1 (4) と同様に、原料に (1-i) 209 mg (0.529 mmol) を用い、(3S)、(5R)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-インの代わりに (3S)、(5R)-3,5-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-インを使用して行い、カップリング体および No. 1104a を得た。

10

カップリング体 : 313 mg、収率 87%。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06 (s, 6 H), 0.06 (s, 6 H), 0.55-0.57 (m, 3 H), 0.87 (m, 6 H), 0.88 (m, 12 H), 1.01-1.03 (m, 3 H), 1.23-2.04 (m, 17 H), 1.87 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.3-2.5 (m, 2 H), 2.8-3.0 (m, 2 H), 4.19 (br., 1 H), 4.37 (br., 1 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H).

15

MS : m/e 683.8 ($M + 1$)⁺

- (5) 脱保護後の HPLC 分取はカラム : ODS、アセトニトリル : 水 = 65 : 35 で行い、異性体 2 種を分取した。それぞれ 31.5 mg (高極性物、収率 15%)、23.5 mg (低極性物、収率 11%) 得られた。これらはラクトン環上の不斉点に基づく異性体である。

- 25 高極性物、No. 1104a

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.18-2.04 (m, 18 H), 1.87 (s, 3 H), 2.25 (t, $J = 2.0$ Hz, 3 H), 2.28-2.45 (m, 2 H), 2.56-2.61 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.96 (dd, $J = 7.6, 15.8$ Hz, 1 H), 4.20-4.25 (m, 1 H), 4.41-4.54 (m, 2 H), 4.99 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).

30

MS : m/e 455.5 ($M + 1$)⁺

低極性物、No. 1104b

- ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.16-1.36 (m, 4 H), 1.43-2.05 (m, 14 H), 1.86 (s, 3 H), 2.25 (t, $J = 2.0$ Hz, 3 H), 2.30-2.44 (m, 2 H), 2.57-2.62 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.98 (dd, $J = 7.6,$

35

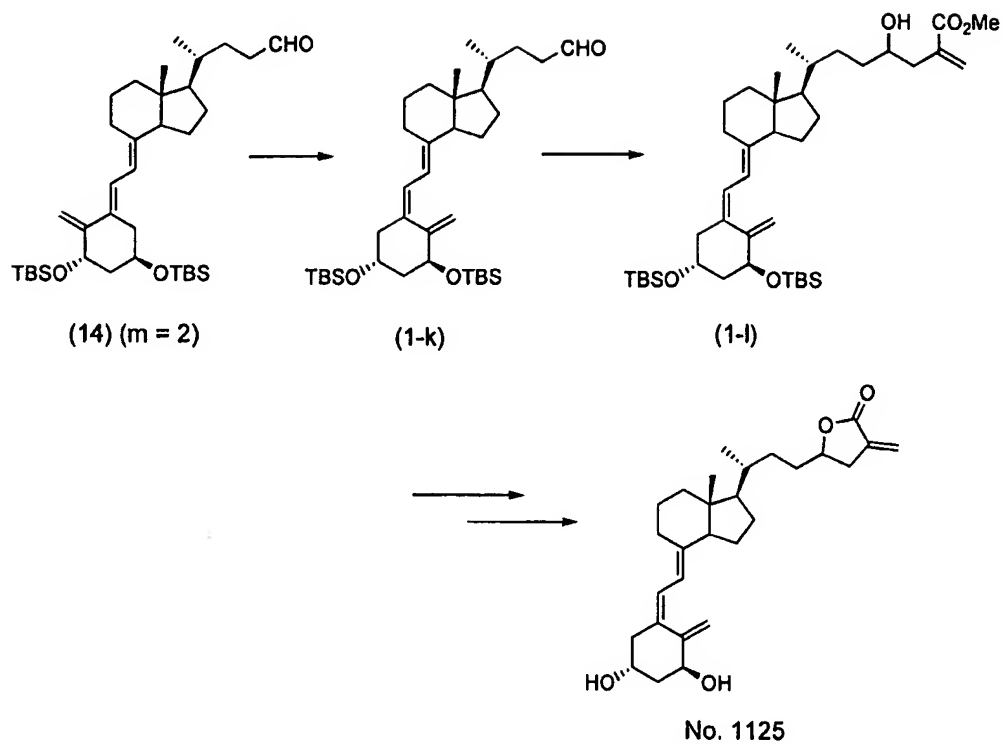
15.8 Hz, 1 H), 4.21-4.26 (m, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.49-4.58 (m, 1 H),
5.00 (s, 1 H), 5.33 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.37
(d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).

MS: m/e 455.5 ($M + 1$)⁺

5

(実施例 1 - 5)

化合物 No. 1125 の製造



10

(1) 参考例 5 で得られた (14) ($m = 2$) 185 mg (0.308 mmol) と
アントラセン 55 mg (0.308 mmol) を乾燥トルエン 5 ml に溶解し、こ
の溶液に室温で窒素ガスを 25 分吹き込んだ。その後この溶液を密栓して、光 (水銀
ランプ 100 W) を 1.5 時間照射した。反応液を濃縮し、残さにエタノール 5
15 ml を加えて不溶物をろ別した。残さをプレパラティブ TLC (ヘキサン: 酢酸エチ
ル = 5 : 1) で精製すると、(1-k) が 143 mg 得られた。収率 77%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.53 (s, 3 H), 0.81-0.95 (m, 3 H), 0.88
(s, 18 H), 1.23-2.05 (m, 17 H), 2.15-2.3 (m, 1 H), 2.42-2.47 (m, 2 H), 4.19
20 (br., 1 H), 4.38 (br., 1 H), 4.86 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 12.0$

Hz, 1 H), 6.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 9.78 (s, 1 H).

(2) 上記で得られた (1-k) 141 mg (0.235 mmol) を THF 3 ml に溶解し、氷冷した。この溶液にメチル ブロモメチルアクリレート 63 mg (0.35 mmol)、亜鉛粉末 23 mg (0.35 mmol)、塩酸で洗浄したもの、飽和塩化アンモニウム水溶液 0.4 ml を加えてそのまま1時間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液をに水を加えてこれを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1~10:1)で精製すると、(1-l) が 139 mg 得られた。収率85%。このサンプルは水酸基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06 (s, 6 H), 0.06 (s, 6 H), 0.53 (s, 3 H), 0.87-0.95 (m, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 1.23-2.9 (m, 24 H), 3.69-3.76 (br., 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.19 (br., 1 H), 4.37 (br., 1 H), 4.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 6.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H).

MS: m/e 701.8 ($M + 1$)⁺

(3) 上記で得られた (1-l) 117 mg (0.167 mmol) を THF 2 ml に溶解し氷冷した。これに TBAF 0.15 ml (1規定 THF 溶液、0.15 mmol) を加えてそのまま30分間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをアセトニトリル 2 ml と塩化メチレン 1 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷した。この溶液にリチウム テトラフルオロボレート 47 mg (0.5 mmol)、および1N硫酸-アセトニトリル溶液 150 ml (150 mmol) を加え、そのまま20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮し、残さを得た。以上と同様の操作を (1-l) 22 mg から行い、先の残さと合わせた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=3:3:1)で粗精製し(64 mg)、さらにHPLC分取(カラム:ODS、アセトニトリル:水=60:40)で精製すると、No. 1125 が 17.5 mg 得られた。収率24%。このサンプルはラクトン環上の不斉点に基づく異性体の混合物である。

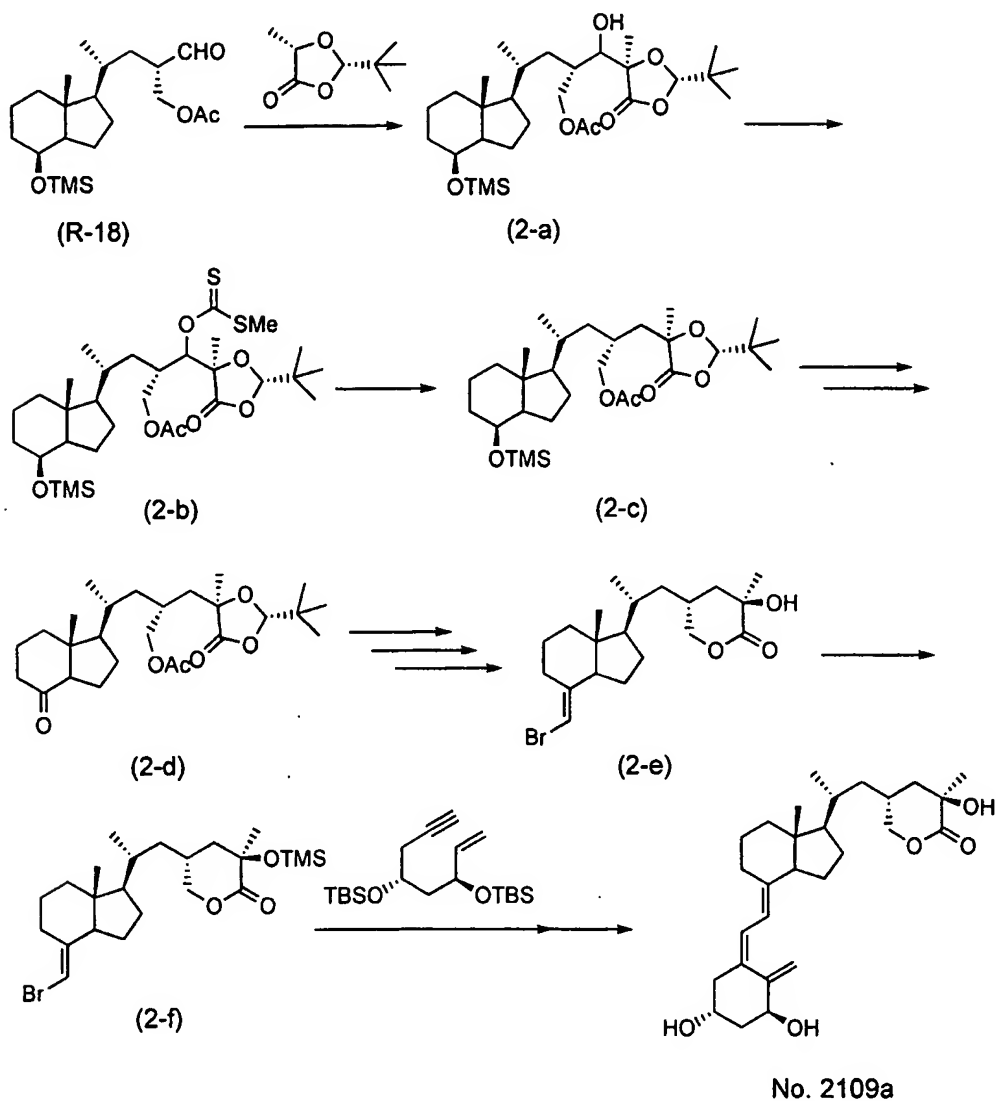
35

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.03–2.06 (m, 20 H), 2.31 (dd, $J = 6.8, 13.4$ Hz, 1 H), 2.52–2.61 (m, 2 H), 2.80–2.85 (m, 1 H), 3.00–3.10 (m, 1 H), 4.22 (br., 1 H), 4.44 (br., 2 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.62 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 6.23 (t, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).
 MS : m/e 441.5 ($M + 1$)'

(実施例 2 - 1)

化合物 No. 2109a の製造

10



(1) 窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 0.15 ml を乾燥 THF 5 ml に溶解して 0℃ に冷却した。この溶液に *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.63 M) を加えてそのまま 20 分間攪拌した。この溶液を -78℃ に冷却し、これに公知の方法 (例えばゼーバッハ (Seebach) ら、テトラヘドロン (Tetrahedron)、40 巻、1313 頁、1984 年) により得られるジオキソラノン化合物 169 mg の THF 溶液 (3 ml) をゆっくり加え、この温度で 30 分間攪拌した。この反応溶液に参考例 3 で得られた (R-18) 90 mg の乾燥 THF 溶液 (2 ml) を加え、-78℃ で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 20 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) を用いて精製すると、(2-a) が 92 mg 得られた。収率 75%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.70-2.00 (m, 16 H), 0.91 (s, 9 H), 1.00 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 3.94 (br., 1 H), 4.00-4.40 (m, 1 H).

(2) 上記で得られた (2-a) 58 mg を DMF 5 ml に溶かし、これに 1, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン-5-エンを 0.066 ml、二硫化炭素 0.06 ml、ヨードメタン 0.06 ml を加えて室温で 20 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製すると、(2-b) が 33 mg 得られた。収率 50%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.70-2.00 (m, 22 H), 0.89 (s, 9 H), 1.48 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.80 (dd, *J* = 8.3, 11.2 Hz, 1 H), 3.92 (br., 1 H), 4.77 (dd, *J* = 4.0, 11.2 Hz, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 6.18 (s, 1 H).

(3) 窒素雰囲気下、上記で得られた (2-b) 33 mg を乾燥トルエン 6 ml に溶解し、この溶液にトリブチルスズヒドライド 1 ml のトルエン溶液 (0.93 M) を加え 70℃ で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml とアセトニトリル 15 ml を加えて分液した。有機層を集め、これをヘキサン 20 ml を用いて洗浄した後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製すると (2-c) が 27 mg 得られた。収率 100%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.70-2.00 (m, 18 H), 0.85 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 1.23 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 3.80 (dd, J = 6.9, 10.9 Hz, 1 H), 3.94 (br., 1 H), 4.05 (dd, J = 5.0, 10.9 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H).

5

(4) 上記で得られた (2-c) 153 mg を 1, 2-ジメトキシエタン 8 ml に溶解し、これに水 2 ml と一滴の濃硫酸を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、脱 TMS 体の粗生成物を得た。窒素雰囲気下、この粗生成物を乾燥トルエン 8 ml に溶解し、この溶液にアリル炭酸メチル 2 ml、テトラキス (トリフェニルホスフィン) ルテニウムヒドリドを 14 mg 加えて 2 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製すると、(2-d) が 130 mg 得られた。収率 98%。

15

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.63 (s, 3 H), 0.70-2.00 (m, 17 H), 0.94 (s, 9 H), 0.99 (d, J = 5.6 Hz, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 3.99-4.08 (m, 2 H), 5.14 (s, 1 H).

(5) 窒素雰囲気下、(ブROMOMETHYL) トリフェニルホスホニウム ブロミド 1.3 g を乾燥 THF 10 ml に溶解し、-78℃ に冷却した。この溶液にナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF 溶液 2.9 ml (1 M, 2.9 mmol) を加えてそのまま 1 時間撹拌した。この溶液に上記で得られた (2-d) 130 mg の乾燥 THF 溶液 (5 ml) を加え、-78℃ で 1 時間、その後徐々に室温まで昇温させてながら一晩撹拌した。反応液に 1 規定塩酸 10 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、ブROMOMETHYLENE 体の粗生成物を得た。この粗生成物をメタノール 3 ml と水 1 ml の混合溶媒に溶解し、これに 4 規定水酸化リチウム水溶液 0.5 ml を加えて室温で 20 分間撹拌した。反応液を濃塩酸を用いて pH 3 まで中和してから室温でさらに 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製すると、(2-e) が 35 mg 得られた。収率 30%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.70-2.00 (m, 18 H), 0.58 (s, 3 H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 2.81-2.88 (m, 1 H), 3.93 (t, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H).

(6) 窒素雰囲気下、上記で得られた (2-e) 17 mg をピリジン 5 ml に溶解し、これにトリメチルシリルクロリド 0.5 ml を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムをクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=15：1) で精製すると、(2-f) が25 mg 得られた。収率74%。

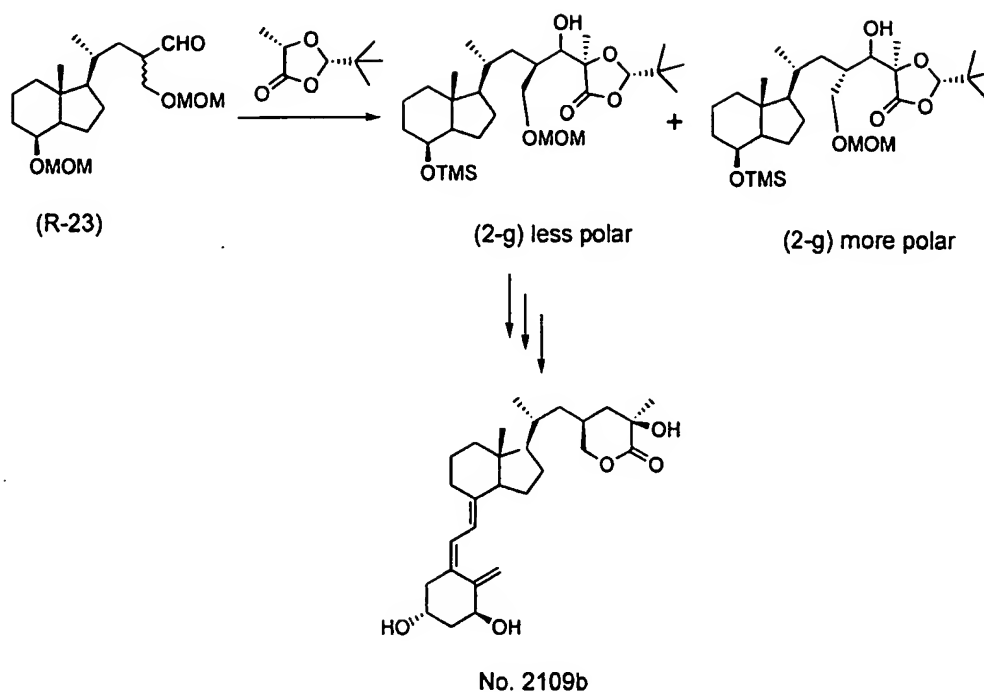
¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 9 H), 0.70-2.00 (m, 15 H), 0.42 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 2.10-2.30 (m, 1 H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 1 H), 3.78-3.85 (m, 1 H), 4.30-4.50 (m, 1 H), 5.49 (s, 1 H).

(7) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 8 mg、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) -クロロホルム付加体 6 mg を無水トルエン 0.5 ml とジイソプロピルエチルアミン 0.5 ml の混合溶媒に溶解し、室温で15分間攪拌した。(3S)、(5R)-3,5-ビス (t-ブチルジメチルシリルオキシ) -1-オクテン-7-イン 39 mg と上記で得られた (2-f) 25 mg を無水トルエン 0.5 ml とジイソプロピルエチルアミン 0.5 ml の混合溶媒に溶解し、これを上記パラジウム触媒溶液に加え、100℃で3時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸 5 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルのショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1~10：1) で簡単に精製し、カップリング体の粗生成物を得た。この粗生成物をジメトキシエタン 8 ml および水 2 ml の混合溶媒に溶解し、濃硫酸1滴を加えて室温で48時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：3) で精製すると、化合物 No. 2109a が5 mg 得られた。収率46%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.10-3.50 (m, 22 H), 1.49 (s, 3 H), 3.88 (t, J = 10.9 Hz, 1 H), 4.08 (br., 1 H), 4.35-4.45 (m, 2 H), 5.00 (s, 1 H), 5.32 (s, 1H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H).

(実施例 2-2)

化合物 No. 2109b の製造



5

(1) 実施例 2-1 (1) と同様に、参考例 4 で得られた (R-23) 3.5 g (9.8 mmol) から (2-g) 低極性物を 1.8 g (収率 36%)、(2-g) 高極性物を 1.24 g (収率 24%) 得た。これらは水酸基の結合する不斉点に基づく立体異性体である。

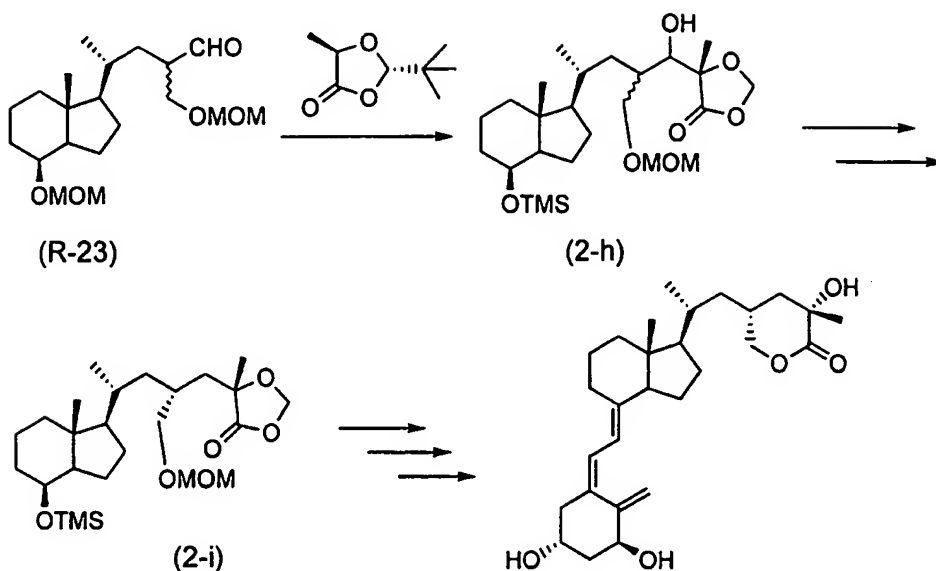
10

(2) 実施例 2-1 (2) ~ (7) と同様に、上記で得られた (2-g) 低極性物から No. 2109b を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.10-3.50 (m, 18 H), 1.43 (s, 3 H), 2.30 (dd, *J* = 6.6, 12.4 Hz, 1 H), 2.60 (dd, *J* = 4.4, 14.6 Hz, 1 H), 2.76 (dd, *J* = 4.4, 14.6 Hz, 1 H), 3.08 (s, 1 H), 3.94 (t, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.20-4.36 (m, 2 H), 4.43 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.32 (s, 1H), 6.02 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H).

(実施例 2-3)

化合物 No. 2109c の製造



No. 2109c

5

(1) 実施例 2-1 (1) と同様に、参考例 4 で得られた (R-23) と表記のジオキソラノン化合物を用いて (2-h) を得た。このサンプルは MOMCH₂ 基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

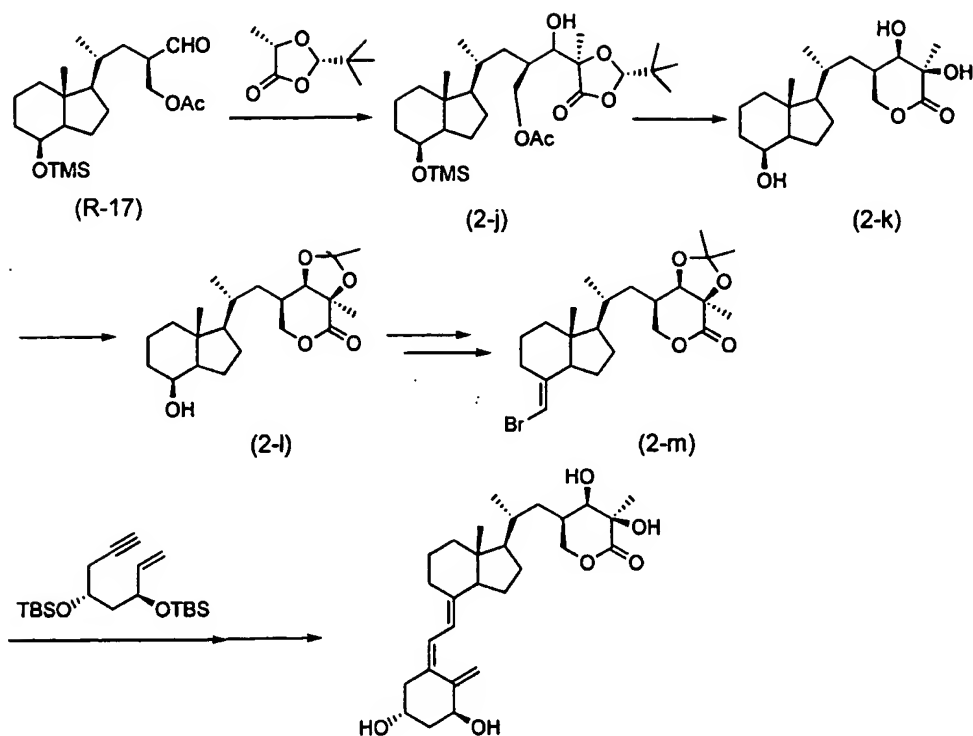
10 (2) 実施例 2-1 (2)、(3) と同様に、上記で得られた (2-h) を用いて (2-i) を得た。この 2 段階の反応は、MOMCH₂ 基の結合する不斉点の立体配置が表記の異性体のみ進行した。2 段階目の反応の後、目的物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、光学的に純粋な (2-i) が得られた。

15 (3) 実施例 2-1 (4) ~ (7) と同様に、上記で得られた (2-i) から No. 2109c を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (s, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.00-3.20 (m, 22 H), 1.61 (s, 3 H), 3.94 (t, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 4.11-4.30 (m, 1 H), 4.24
20 (br., 1 H), 4.42 (br., 1 H), 4.99 (br., 1 H), 5.33 (br., 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H).

(実施例 2-4)

化合物 No. 2110a の製造



No. 2110a

5

(1) 実施例 2-1 (1) と同様に、参考例 3 で得られた (R-17) を用いて (2-j) を得た。

(2) 上記で得られた (2-j) 400 mg をメタノール 15 ml と水 5 ml の混合溶媒に溶解し、4 規定水酸化リチウム水溶液 2 ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を濃塩酸を用いて pH 2 まで酸性化し、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 10 ml を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製すると、(2-k) が 170 mg 得られた。収率 6.7%。

15

(3) 上記で得られた (2-k) 170 mg を 2, 2-ジメトキシプロパン 2 ml に溶解し、これに濃塩酸 1 滴を加えて、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸

エチル=3:1~1:1)で精製すると、(2-1)が120mg得られた。収率63%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 1.00-2.30 (m, 16 H), 1.42 (s, 6 H), 4.01 (br., 1 H), 4.00-4.15 (m, 2 H), 4.33 (t, J = 10.8 Hz, 1 H).

(4) 窒素雰囲気下、(2-1) 120mgをジクロロメタン 5mlに溶解し、これにピリジニウムクロクロメート (PDC) 237mgを加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液をセライトでろ過した後、ろ液を濃縮し、ケトンの粗体を得た。窒素雰囲気下、(プロモメチル) トリフェニルホスホニウム ブロミド 689mgを乾燥THF (5ml)に懸濁し、この溶液を-60℃に冷却した。反応液にナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの乾燥THF溶液 1.54ml (1M, 1.54mmol)を加えてそのまま1時間攪拌した。この溶液を-78℃に冷却し、上記のケトン粗体 130mgの乾燥THF溶液 (5ml)を加え、そのまま1時間、その後徐々に室温まで昇温させてながら一晩攪拌した。反応液に1規定塩酸 10mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=15:1)で精製すると、(2-m)が28mg得られた。収率30%。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.61 (s, 3 H), 0.99 (d, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.41 (s, 6 H), 1.54 (s, 3 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.05 (dd, J = 5.1, 11.8 Hz, 1 H), 4.32 (t, J = 11.8 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H).

(5) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 19mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加体 9mgを無水トルエン 0.5mlとジイソプロピルエチルアミン 0.5mlの混合溶媒に溶解し室温で15分間攪拌した(A液)。(3S)、(5R)-3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-イン 39mgと上記で得られた(2-m) 27mgを無水トルエン 0.5mlとジイソプロピルエチルアミン 0.5mlの混合溶媒に溶解し、これをA液に加え、100℃で3時間攪拌した。反応溶液に1規定塩酸 5mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、乾燥、濃縮し、得られた残さをシリカゲルのショートカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1~10:1)で簡単に精製し、カップリング体の粗生成物を得た。この粗生成物をアセトニトリル 3mlと塩化メチレン 1mlの混合溶媒に溶解し氷冷した。この溶液にリチウムテトラフルオロボレート 20mgと濃硫酸1滴を加えて氷冷下30

35

分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～ヘキサン：酢酸エチル：メタノール＝1：2：0.1）で精製すると、No. 2110aが7mg得られた。収率

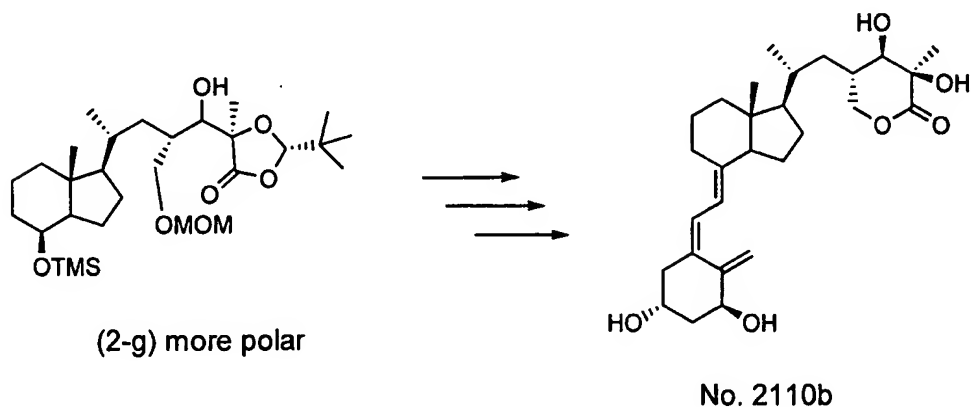
5 26%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.52 (s, 3 H), 0.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.10-3.50 (m, 22 H), 1.34 (s, 3 H), 2.48-2.59 (m, 1 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 4.05 (dd, *J* = 5.5, 13.2 Hz, 1 H), 4.20-4.30 (m, 1 H), 4.32 (t, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 4.40-4.44 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 6.03 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 6.38 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H).

(実施例2-5)

化合物No. 2110bの製造

15



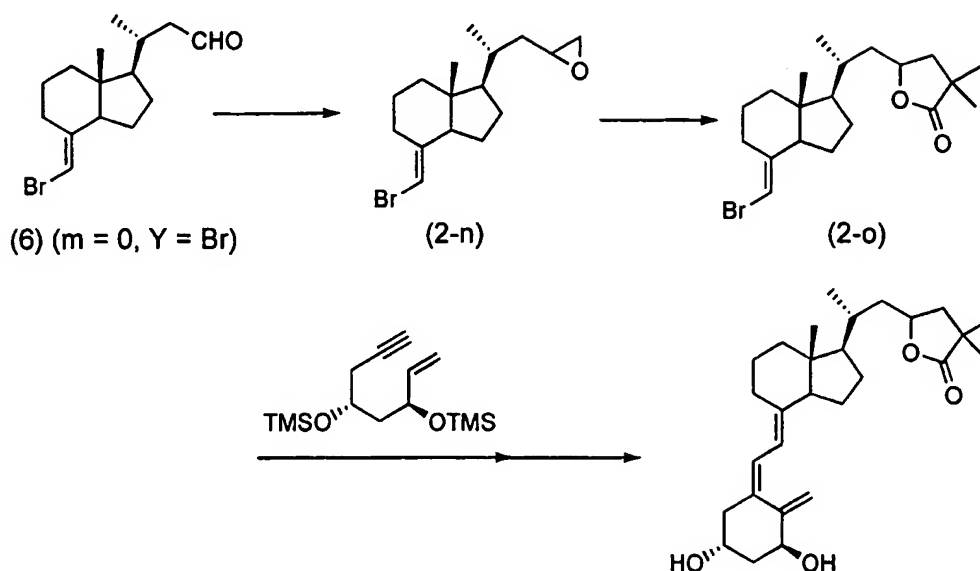
(1) 実施例2-1(2)～(7)と同様に、実施例2-2(1)で得られた(2-g)高極性物を用いてNo. 2110bを得た。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (s, 3 H), 1.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 3 H), 1.10-3.60 (m, 20 H), 1.52 (s, 3 H), 3.94 (t, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.15-4.25 (m, 1 H), 4.35-4.50 (m, 2 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H).

(実施例 2-6)

化合物 No. 2102a、2102b の製造



No. 2102a (more polar)

No. 2102b (less polar)

5

- (1) 水素化ナトリウム 117 mg (8.1 mmol、60% in oil のものをヘキサンで洗浄し乾燥したもの)、トリメチルスルホニウムヨード 1.07 g (8.11 mmol) に乾燥 DMSO 6 ml を加え室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を氷冷し、参考例 1 で得られる (6) ($m = 0$, $Y = \text{Br}$) 930 mg (4.06 mmol) の乾燥 THF 溶液 (5 ml) を加えて室温で 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 40 : 1) で精製すると、(2-n) が 392 mg 得られた。収率 31%。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.59, 0.60 (s, 3 H), 1.07, 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.17-1.39 (m, 4 H), 1.43-1.72 (m, 5 H), 1.83-2.06 (m, 3 H), 2.44 (ddd, $J = 2.8, 5.3, 18.6$ Hz, 1 H), 2.77 (dt, $J = 4.0, 19.0$ Hz, 1 H), 2.85-2.95 (m, 2 H), 5.65 (s, 1 H).

- 20 (2) 乾燥 THF 2 ml にジイソプロピルアミン 305 mg (3.0 mmol) を加え氷冷した。これに *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 1.60 ml (1.66 M、

2.65 mmol)を加えて氷冷下で15分間攪拌した。この溶液にイソ酪酸 106 mg (1.21 mmol)を加えて氷冷下1時間攪拌した。この溶液に上記で得られた(2-n) 126 mg (0.4 mmol)の乾燥THF溶液(2 ml)を加えて氷冷下1時間、35℃で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えて反応液をpH 5に調整し、そのまま15分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1～5：1)で精製すると、(2-o)が28 mg得られた。収率18%。

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.57, 0.58 (s, 3 H), 1.01, 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.20-1.79 (m, 18 H), 1.86-2.04 (m, 3 H), 2.10-2.20 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 4.47-4.58 (m, 1 H), 5.65 (s, 1 H).

(3) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 209 mg (0.80 mmol)、
15 トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ークロロホルム付加体 138 mg (0.13 mmol)を乾燥トルエン 0.7 mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。この溶液に上記で得られた(2-o) 255 mg (0.67 mmol)と(3S)、(5R)ービス(トリメチルシリルオキシ)ー1ーオクテンー7ーイン 378 mg (1.33 mmol)のジイソプロピルエチルアミン溶液(7 ml)を加えて100℃で7時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮すると、粗精製のカップリング体が得られた。これをメタノール 3 mlと塩化メチレン 1 mlの混合溶媒に溶解し、これにpートルエンスルホン酸ピリジンのポリマーサポート体(3.5 mmol/g)をマイクロスピーテルで1匙
20 加え、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1～1：3、ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=3：3：1)で精製し、目的物を含む分画を106 mg得た。これをHPLC(カラム：ODS、水：アセトニトリル=60：40～55：45)で分取精製すると、高極性物が1.1 mg (No. 2102a、収率1.2%)と低極性物が3.0 mg (No. 2102b、収率3.2%)得られた。これらはラクトン環上の不斉点に基づく異性体である。

高極性物、No. 2102a

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (s, 3 H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.27 (s, 3 H), 1.42-1.74 (m, 14 H), 1.87-2.05 (m, 5 H), 2.16 (dd, J = 5.8,

12.7 Hz, 1 H), 2.32 (dd, $J = 6.9, 13.4$ Hz, 1 H), 2.60 (dd, $J = 3.6, 13.0$ Hz, 1 H), 2.80–2.86 (m, 1 H), 4.24 (br., 1 H), 4.44–4.52 (br., 2 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H).

MS: m/e 443.3 ($M + 1$)⁺

5

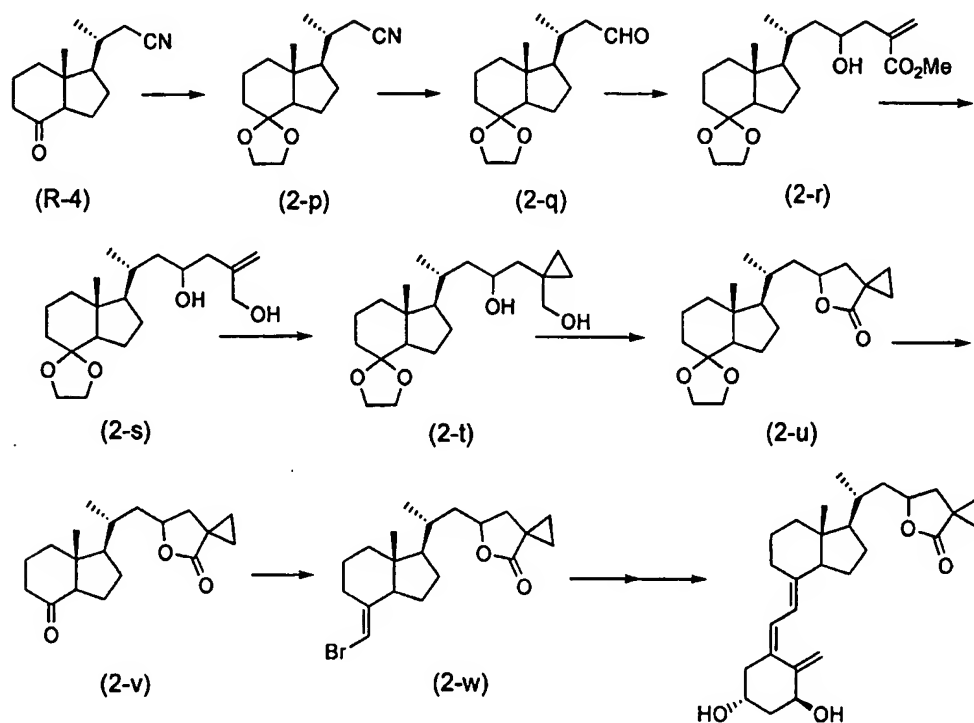
低極性物、No. 2102b

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.57 (s, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.19–1.39 (m, 4 H), 1.27 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.42–2.07 (m, 15 H), 2.13 (dd, $J = 5.8, 12.7$ Hz, 1 H), 2.31 (dd, $J = 6.8, 12.9$ Hz, 1 H), 2.60 (dd, $J = 3.3, 13.5$ Hz, 1 H), 2.80–2.85 (m, 1 H), 4.24 (br., 1 H), 4.44 (br., 1 H), 4.49–4.58 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.1$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).

MS: m/e 443.3 ($M + 1$)⁺

15 (実施例 2-7)

化合物 No. 2105a、2105b の製造



No. 2105a (more polar)
No. 2105b (less polar)

(1) 参考例1で得られた(R-4) 6.21 g (28.3 mmol)を乾燥アセト
ニトリル 50 mlに溶解し、この溶液にジエチレングリコール 3.51 g (56.
6 mmol)、オルトギ酸トリメチル 4.50 g (42.4 mmol)、スカンジウ
ムトリフレート 697 mg (1.4 mmol)を加えて室温で6.5時間攪拌した。
5 反応液を濃縮し、残さに水を加えてこれを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽
和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン：酢酸エチル=10：1～6：1)で精製すると、(2-p)が7.00
g得られた。収率94%。

10

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.85 (s, 3 H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.16-1.88 (m,
12 H), 2.17-2.40 (m, 2 H), 3.86-4.01 (m, 4 H).

(2) 窒素雰囲気下、上記で得られた(2-p) 7.00 g (26.6 mmol)を
15 乾燥塩化メチレン 150 mlに溶解し、この溶液を-70℃に冷却した。この溶液
にDIBAL-Hのトルエン溶液 39.5 ml (1.01 M, 39.9 mmol)
を5分で滴下し、そのまま2時間攪拌した。反応液にメタノール 15 mlを加えて、
その後室温まで昇温した。この溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を100 ml加え、
室温で1時間攪拌した。析出した固形物をガラスロートでろ別し、ろ液を飽和食塩水
20 で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：
酢酸エチル=10：1～8：1)で精製すると、(2-q)が6.03 g得られた。
収率85%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (s, 3 H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.00-1.93 (m,
25 12 H), 2.00-2.21 (m, 2 H), 2.42-2.50 (m, 1 H), 3.86-4.02 (m, 4 H), 9.74-9.76
(m, 1 H).

MS : m/e 267.3 (M + 1)⁺

(3) 窒素雰囲気下、上記で得られた(2-q) 3.00 g (11.3 mmol)を
30 乾燥THF 20 mlに溶解し氷冷した。この溶液にメチル プロモアクリレート
2.42 g (13.5 mmol)の乾燥THF溶液(10 ml)、亜鉛 1.1 g
(16.9 mmol)、飽和塩化アンモニウム溶液 20 mlを加えて、そのまま1
時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで2回、塩化メチレンで2回抽出した。
有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラ
35 フィー(ヘキサン：酢酸エチル=8：1～3：1)で精製すると、(2-r)が4.
30 g得られた(不純物を含む)。収率104%。このサンプルは水酸基の結合する

不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.85 (s, 3 H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.00-1.97 (m, 16 H), 2.35 (dd, J = 8.2, 14.0 Hz, 1 H), 2.51 (dd, J = 3.8, 14.0 Hz, 1 H),
5 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.81-4.02 (m, 4 H), 5.66 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H).

MS: m/e 367.3 (M + 1)⁺

(4) 上記で得られた (2-r) 4.30 g (11.7 mmol) を乾燥塩化メチレン 40 ml に溶解し、氷冷した。この溶液に DIBAL-H のトルエン溶液 46.5 ml (1.01 M, 46.9 mmol) を 20 分で滴下し、そのまま 3 時間攪拌した。反応液にメタノール 20 ml を加えて、その後室温まで昇温した。この溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を 150 ml 加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した固形物をガラスロートでろ別し、固形物を塩化メチレンおよび 0.5 規定塩酸で洗浄した。
15 集めたる液を塩化メチレンで 2 回、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水、次いで飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:3)で精製すると、(2-s) が 1.02 g 得られた。収率 (2-q) より 27%。このサンプルは水酸基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

20

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.84 & 0.86 (s, 3 H), 0.95 & 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.04-2.46 (m, 19 H), 3.6-3.99 (m, 5 H), 4.11 (s, 2 H), 4.97 & 4.99 (s, 1 H), 5.14 & 5.15 (s, 1 H).

MS: m/e 339.3 (M + 1)⁺

25

(5) 窒素雰囲気下、上記で得られた (2-s) 1.02 g (3.0 mmol) を乾燥塩化メチレン 15 ml に溶解し氷冷した。この溶液にジエチル亜鉛 15.1 ml (1.0 M ヘキサン溶液、15.1 mmol)、ジヨードメタン 4.04 g (15.1 mmol) を加えて氷冷下 2.5 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液、飽和硫酸水素カリウム溶液、および亜硫酸ナトリウム溶液を加え、この溶液をクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~3:2)で精製すると、(2-t) が 691 mg 得られた。収率 65%。このサンプルは水酸基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

35

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.35-0.45 (m, 1 H), 0.45-0.55 (m, 1 H), 0.82 & 0.86 (s, 3

H), 0.89-2.0 (m, 16 H), 0.95 & 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 2.98 (br, 2 H), 3.19 (dd, $J = 3.3, 11.4$ Hz, 1 H), 3.37-3.78 (m, 2 H), 3.85-3.98 (m, 5 H).
MS: m/e 353.3 ($M + 1$)⁺

- 5 (6) 窒素雰囲気下、上記で得られた (2-t) 691 mg (1.96 mmol) を乾燥ベンゼン 100 ml に溶解し、これに Fetizon 試薬 ($AgCO_3$ -セライト) 17.6 g (29.4 mmol) を加え、加熱環流下 3 時間攪拌した。反応液をセライトを敷いたガラスロートでろ過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1~7:1)で精製すると、
10 (2-u) が 525 mg 得られた。白色固体。収率 77%。このサンプルは水酸基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.83 & 0.85 (s, 3 H), 0.91-2.06 (m, 22 H), 2.25 & 2.29 (dd, $J = 2.8, 7.1$ Hz, 1 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.85-4.00 (m, 4 H), 4.65-4.72 (m, 1 H).
15 MS: m/e 349.3 ($M + 1$)⁺

- (7) 上記で得られた (2-u) 525 mg (1.51 mmol) をアセトン 10 ml と水 1 ml の混合溶媒に溶解し、これにポリマーバウンドのピリジニウム p-
20 ートルエンスルホネート 215 mg (3.5 mmol/g, 0.75 mmol) を加え、加熱環流下 3.5 時間攪拌した。反応液を綿栓ろ過し、ろ液を濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:1~4:1)で精製すると、(2-v) が 181 mg 得られた。収率 39%。原料回収 113 mg (22%)。
25 回収原料に対し同様の反応を行い、(2-v) 87 mg を得た。合計 268 mg。収率 58%。このサンプルは水酸基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 & 0.67 (s, 3 H), 0.89-1.00 (m, 2 H), 1.06 & 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.18-1.32 (m, 4 H), 1.39-2.16 (m, 11 H), 2.22-2.33 (m, 3 H), 2.42-2.52 (m, 1 H), 4.63-4.75 (m, 1 H).
30 MS: m/e 305.3 ($M + 1$)⁺

- (8) (ブロモメチル) トリフェニルホスホニウム ブロミド 342 mg (0.7
35 84 mmol) を乾燥 THF 10 ml に懸濁し、-40℃に冷却した。この溶液にナトリウム ビス(トリメチルシリル) アミドの THF 溶液 0.76 ml (1.0

- M, 0.76 mmol) を滴下し、そのまま1時間攪拌した(溶液A)。一方、上記で得られた(2-v) 77 mg (0.253 mmol) を乾燥THF 2 ml に溶解し、これを氷冷した。この溶液に、上記の溶液Aを約10分かけて滴下し、そのまま2.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。
- 5 有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1~5:1)で精製すると、(2-w) が26 mg 得られた。収率27%。このサンプルは水酸基の結合する不斉点に基づく立体異性体の混合物である。
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.57 & 0.59 (s, 3 H), 0.73-0.97 (m, 2 H), 1.02 & 1.04 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.18-2.06 (m, 17 H), 2.23-2.32 (m, 1 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 4.63-4.73 (m, 1 H), 5.65 (s, 1 H).
MS : m/e 381.3 (M + 1)⁺
- 15 (9) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 54 mg (0.208 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)ークロロホルム付加体 36 mg (0.035 mmol) を乾燥トルエン 1.9 ml に溶解し、室温で15分間攪拌した。この溶液に(2-w) 66 mg (0.173 mmol) と(3S)、(5R)-3,5-ビス(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-イン
- 20 128 mg (0.346 mmol) のトリエチルアミン溶液(1.9 ml)を加えて100℃で9時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮すると、カップリング体の粗体得られた。これをアセトニトリル 3 ml と塩化メチレン 1 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷した。この溶液にリチウムテ
- 25 トラフルオロボレート 63 mg (0.67 mmol)、および1N硫酸-アセトニトリル溶液 0.2 ml (0.2 mmol)を加えて、そのまま20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムで粗精製(ヘキサン:酢酸エチル=10:1~ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=3:3:1)し、
- 30 さらにHPLC分取(ODS、アセトニトリル:水=60:40)で精製すると、高極性物が12.7 mg (No. 2105a、収率8.8%)、低極性物が7.0 mg (No. 2105b、収率4.8%)それぞれ得られた。これらはラクトン環上の不斉点に基づく異性体である。
- 35 高極性物、No. 2105a
¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (s, 3 H), 0.88-1.00 (m, 2 H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3

H), 1.14-1.73 (m, 15 H), 1.88-2.06 (m, 6 H), 2.23-2.35 (m, 2 H), 2.60 (dd, $J = 3.3, 13.5$ Hz, 1 H), 2.80-2.84 (m, 1 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.68 (pent, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).

5 MS: m/e 441.3 ($M + 1$)⁺

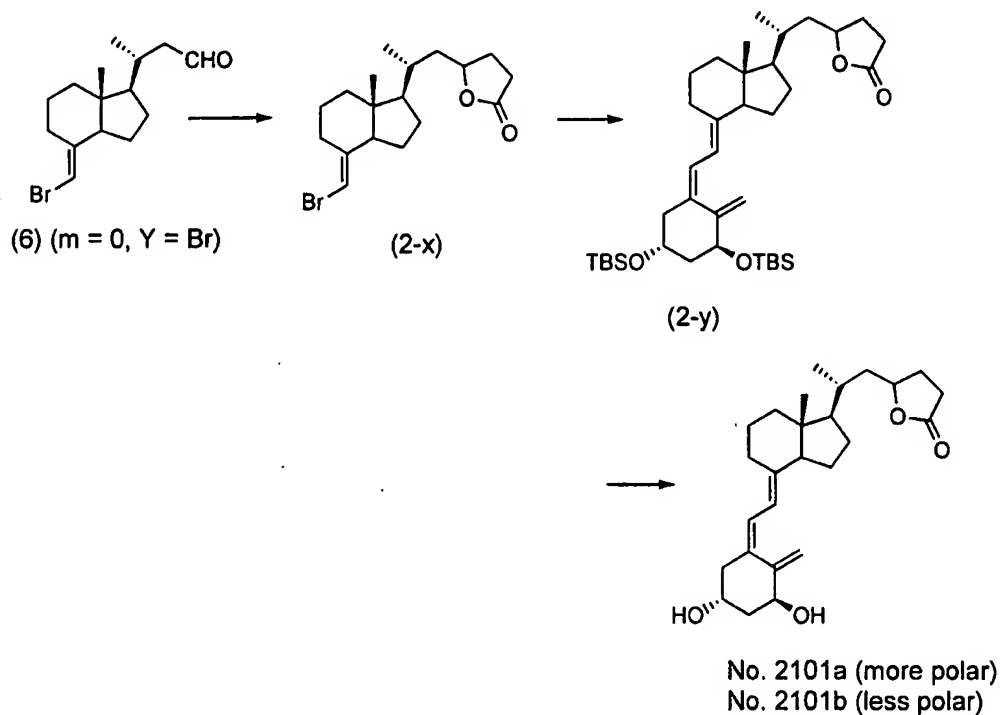
低極性物、No. 2105b

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.57 (s, 3 H), 0.80-0.97 (m, 2 H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.15-1.48 (m, 6 H), 1.47-1.96 (m, 15 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 2.57-2.62 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 4.24 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.68-4.77 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H).

MS: m/e 441.3 ($M + 1$)⁺

15 (実施例 2-8)

化合物 No. 2101a、2101b の製造



(1) 窒素雰囲気下、参考例1の方法によって得られる(6) ($m=0$, $Y=Br$)
 0.51 g (1.70 mmol) を乾燥塩化メチレン 5 ml に溶解し、 -70°C に
 冷却した。これに四塩化チタン 0.64 g (3.41 mmol) を加え、さらに
 (1-(エトキシシクロプロピル) オキシ) トリメチルシラン 0.59 g (3.4
 1 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 (3 ml) を滴下した。その後 -70°C で1時
 間、氷冷下で1.5時間、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、これを酢
 酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さを
 乾燥 THF 4 ml に溶解し、これに室温で TBAF の THF 溶液 1.0 ml (1
 M, 1.0 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウ
 ム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、
 乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチ
 ル=20:1~5:1)で精製すると、(2-x) が 357 mg 得られた。収率 5
 9%。このサンプルはラクトン環上の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.58, 0.58 (s, 3 H), 1.00-1.04 (m, 3 H), 1.20-2.05 (m, 15
 H), 2.29-2.38 (m, 1 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.85-2.90 (m, 1 H), 4.54-4.62 (m,
 1 H), 5.66 (s, 1 H).

MS: m/e 355.3 ($M+1$)⁺

(2) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 92 mg (0.35 mmol)、ト
 リス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)-クロロホルム付加体 61 m
 g (0.059 mmol) を乾燥トルエン 3.2 ml に溶解し、室温で1時間攪拌
 した。この溶液に(2-x) 104 mg (0.29 mmol) と(3S)、(5R)
 -3,5-ビス(1-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-イン 2
 16 mg (0.59 mmol) のトリエチルアミン溶液 (3.2 ml) を加えて 100°C で5.5時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチ
 ルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、
 乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチ
 ル=40:1~10:1)で精製すると、(2-y) が 143 mg 得られた。収率~
 76% (不純物を含む)。このサンプルはラクトン環上の不斉点に基づく立体異性体
 の混合物である。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.55-0.56 (m, 3 H), 0.87-0.90 (m, 18 H),
 0.96-1.03 (m, 3 H), 1.23-2.56 (m, 22 H), 2.81-2.85 (m, 1 H), 4.19 (br., 1 H),
 4.37 (br., 1 H), 4.57-4.60 (m, 1 H), 4.86 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 1 H),
 6.02 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H).

MS : m/e 643.8 (M + 1)⁺

- (3) 得られた (2-y) 143 mg (0.222 mmol) をアセトニトリル 4 ml と塩化メチレン 1 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷した。この溶液にリチウム
5 テトラフルオロボレート 63 mg (0.67 mmol)、および 1 N 硫酸-アセト
ニトリル溶液 0.2 ml (0.2 mmol) を加えて、そのまま 30 分間攪拌した。
反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層
を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残さをプレパラティブ TLC (ヘキサン：酢
酸エチル：メタノール = 3 : 6 : 1) で粗精製し、さらに HPLC 分取 (ODS、ア
10 セトニトリル：水 = 50 : 50) で精製すると、高極性物が 13.8 mg (No. 2
101a、収率 15%)、低極性物が 11.0 mg (No. 2101b、収率 1
2%) それぞれ得られた。これらはラクトン環上の不斉点に基づく異性体である。

高極性物、No. 2101a

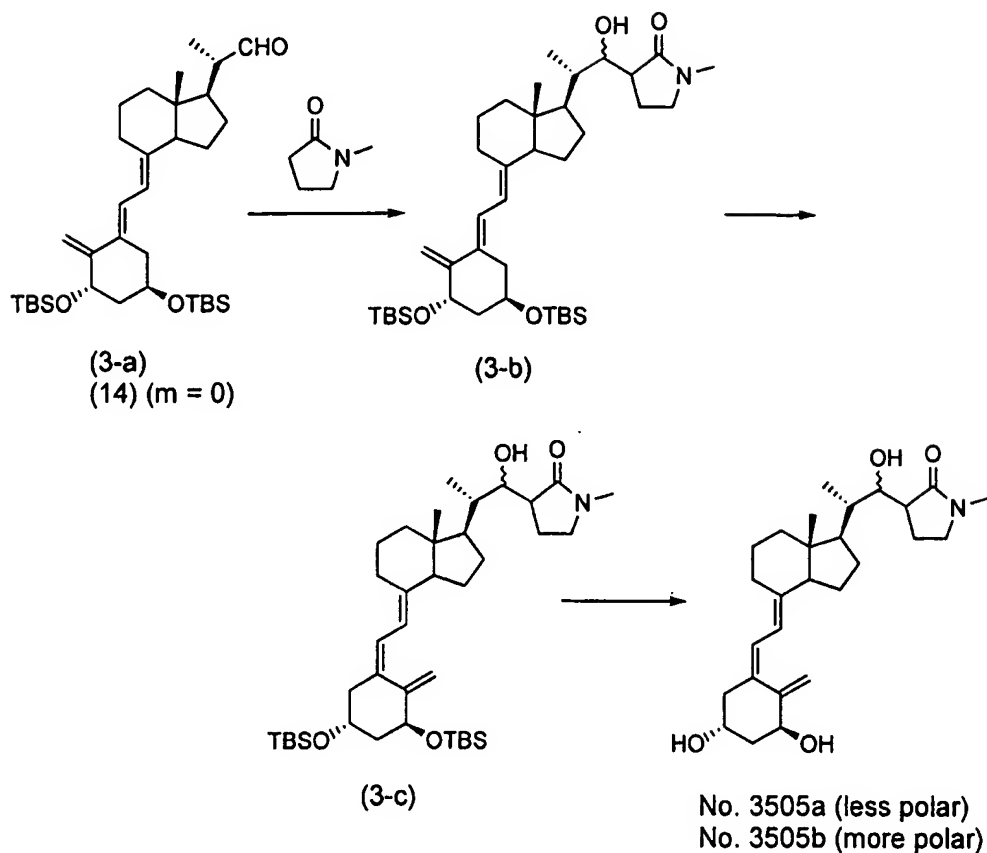
- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (s, 3 H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.15-2.05 (m,
19 H), 2.27-2.43 (m, 2 H), 2.52 (dd, J = 6.6, 9.7 Hz, 2H), 2.57-2.63 (m, 1
H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 4.19-4.27 (m, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1 H), 4.57 (dt, J
= 6.6, 15.1 Hz, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.02 (d, J =
11.2 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11.1 Hz, 1 H).
20 MS : m/e 415.5 (M + 1)⁺

低極性物、No. 2101b

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (s, 3 H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.20-1.36 (m, 4
H), 1.44-2.04 (m, 15 H), 2.26-2.38 (m, 2 H), 2.54 (dd, J = 6.6, 9.7 Hz, 2H),
25 2.57-2.62 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 4.20-4.27 (m, 1 H), 4.41-4.46 (m, 1
H), 4.57-4.66 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.02 (d, J
= 11.1 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H).
MS : m/e 415.5 (M + 1)⁺

(実施例 3-1)

化合物 No. 3505 a、3505 b の製造



5

- (1) 窒素雰囲気下、ヘキサメチルジシラザン 203 mg (1.26 mmol) を乾燥 THF 2 ml に溶解し、氷冷した。この溶液に *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 0.72 ml (1.66 M, 1.2 mmol) を加えて室温で 15 分間攪拌した。反応液を -70°C に冷却し、これに 1-メチル-2-ピロリジノン 119 mg (1.2 mmol) の乾燥 THF 溶液 (2 ml) を加えて -70°C で 1.5 時間攪拌した。この溶液に、公知の方法 (国際出願 WO 90/0991 号明細書; テトラヘドロン (Tetrahedron)、20 巻、4609-4619 頁、1987 年) によって得られる (3-a) ((14) ($m = 0$)) 343 mg (0.6 mmol) の乾燥 THF 溶液 (2 ml) を加えて、徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1 ~ 1:1) すると、(3-b) が 209 mg 得られた。収率 52%。このサンプルはアルドール水酸基の結合する不斉点に基づく立
- 10
- 15

体異性体の混合物と考えられる。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.54 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 0.88 & 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.06-2.07 (m, 17 H), 2.3-2.4 (m, 1 H),
5 2.52-2.55 (m, 2 H), 2.8-2.9 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.29-3.37 (m, 2 H),
3.73 & 3.92 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 4.22 (br., 1 H), 4.52 (br., 1 H), 4.94 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 5.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 6.46 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H).

(2) 上記で得られた (3-b) 214 mg (0.318 mmol) とアントラセン
10 57 mg (0.318 mmol) を乾燥トルエン 8 ml に溶解し、この溶液に窒素
バブリングを15分行った。窒素雰囲気下、この溶液に高圧水銀ランプ (主波長 365 nm) で光を3.5時間照射した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 3 : 1) 精製すると、(3-
c) が103 mg 得られた。収率48%。このサンプルはアルドール水酸基の結合す
15 る不斉点に基づく立体異性体の混合物と考えられる。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.53 (s, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 0.88 &
0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.23-2.27 (m, 17 H), 2.42-2.58 (m, 2 H), 2.8-2.9
(m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.25-3.36 (m, 2 H), 3.72 & 3.92 (d, *J* = 8.9 & 10.1
20 Hz, 1 H), 4.20 (br., 1 H), 4.37 (br., 1 H), 4.54 (br., 1 H), 4.86 & 4.87 (s, 1 H), 5.02 & 5.10 (s, 1 H), 6.02 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 6.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H).

(3) 上記で得られた (3-c) 103 mg (0.153 mmol) とリチウム テ
25 トラフルオロボレート 43 mg (0.46 mmol) をアセトニトリル 2 ml と
塩化メチレン 2 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷した。この溶液に1規定硫酸-アセ
トニトリル溶液 0.14 ml (0.14 mmol) を滴下し、氷冷下30分間攪拌
した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機
層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマト
30 グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール =
3 : 3 : 1) で精製し、目的物を含む分画を32 mg 得た。これをHPLC分取 (カ
ラム : シリカゲル ~ 塩化メチレン : エタノール = 97.5 : 2.5) で精製すると、
低極性物が6.9 mg (No. 3505a、収率10%)、高極性物が10.3 mg
(No. 3505b、収率15%) それぞれ得られた。これらはアルドール水酸基の
35 結合する不斉点に基づく立体異性体であると考えられる。

低極性物、No. 3505a

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.54 (s, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.26-1.70 (m, 13 H), 1.78-2.11 (m, 6 H), 2.31 (dd, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1 H), 2.46-2.63 (m, 2 H), 2.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.25-3.40 (m, 2 H), 3.92 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.22 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.02 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 6.38 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H).

MS : *m/e* 444.5 (*M* + 1)⁺

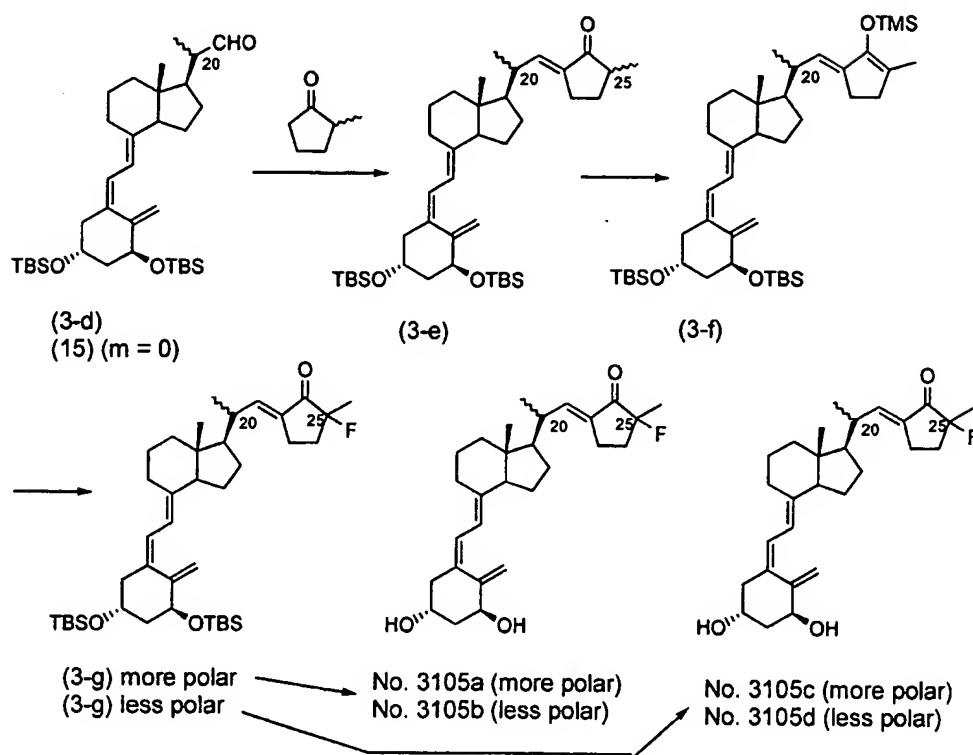
高極性物、No. 3505b

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.54 (s, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.16-1.91 (m, 13 H), 1.92-2.11 (m, 6 H), 2.30 (dd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1 H), 2.49-2.60 (m, 2 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.27-3.39 (m, 2 H), 3.72 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.18 (br., 1 H), 4.40 (br., 1 H), 4.99 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H).

15 MS : *m/e* 444.5 (*M* + 1)⁺

(実施例 3-2)

化合物 No. 3105a、3105b、3105c、3105d の製造



5

- (1) 窒素雰囲気下、乾燥 THF 15 ml にジイソプロピルアミン 2 ml を加えて氷冷した。これに *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.54 M) を加えてこの温度で 15 分間攪拌した。この溶液を -70°C に冷却し、2-メチルシクロペンタノン 1.6 ml を加えて 1 時間攪拌した。同温度で、公知の方法 (国際出願 WO 90/0991 号明細書; テトラヘドロン (Tetrahedron)、20 巻、4609-4619 頁、1987 年) によって得られる (3-d) (20 位不斉点に基づく立体異性体の混合物) の THF 溶液 (2 ml) を滴下し、室温まで自然昇温しながら一晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、(3-e) が 2.3 g 得られた。収率 70%。このサンプルは 20 位および 25 位の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

- (2) 上記で得られた (3-e) 653 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、この溶液に室温で 1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン 228

mg、トリメチルクロロシラン 152 μ l を加えた。この溶液を1時間加熱還流下で攪拌した。反応液に飽和食塩水溶液を加え、ヘキサン-酢酸エチル (10 : 1) で抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、(3-f) が620 mg 得られた。収率92%。このサンプルは20位の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.05 (s, 12 H), 0.19 (s, 9 H), 0.44 (s, 3 H), 0.55 (s, 3 H), 0.70-3.50 (m, 21 H), 0.88 (s, 18 H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 4.16 (br., 1 H), 4.36 (br., 1 H), 4.85 (br., 1 H), 5.00 (dd, J = 9.6, 19.6 Hz, 1 H), 5.17 (br., 1 H), 6.00 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 11.4 Hz, 1 H).

(3) 上記で得られた (3-f) 437 mg をジクロロメタン 6 ml に溶解し、室温でN-フルオロピリジニウムトリフレート 163 mg 加え、室温で2時間攪拌した。反応液にジクロロメタン-水 (50 ml - 50 ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、(1-g) 高極性物が56 mg、(1-g) 低極性物が98 mg、両者の混合物が89 mg それぞれ得られた。総収率60%。これらは20位および25位の不斉点に基づく立体異性体である。

20

(1-g) 高極性物

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.40 (s, 3 H), 0.56 (s, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 1.00-3.00 (m, 21 H), 1.46 (d, J = 22.3 Hz, 3 H), 4.13 (br., 1 H), 4.37 (br., 1 H), 4.85 (br., 1 H), 5.18 (br., 1 H), 6.00 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 10.7 Hz, 1 H).

(1-g) 低極性物

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.40 (s, 3 H), 0.56 (s, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 1.00-3.00 (m, 21 H), 1.46 (d, J = 22.3 Hz, 3 H), 4.13 (br., 1 H), 4.37 (br., 1 H), 4.85 (br., 1 H), 5.18 (br., 1 H), 6.00 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 10.7 Hz, 1 H).

(4) 上記で得られた (1-g) 低極性物 98 mg をアセトニトリル 3 ml とジクロロメタン 1 ml の混合溶媒に溶かし、この溶液に室温でリチウム テトラフル

オロボレート 41 mg、さらに1規定硫酸-アセトニトリル溶液 0.13 mlを滴下し、室温で10分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を集めて濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると目的物を含む画分が得られた。これをHPLC分取（カラム：ODS、アセトニトリル：水＝75：25）で精製すると、高極性物が26 mg（No. 3105c、収率40%）、低極性物が25 mg（No. 3105d、収率38%）それぞれ得られた。これらは20位および25位の不斉点に基づく立体異性体である。

10 高極性物、No. 3105c

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.41 (s, 3 H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.00–3.00 (m, 21 H), 1.44 (d, $J = 22.4$ Hz, 3 H), 4.21 (br., 1 H), 4.41 (br., 1 H), 4.97 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 5.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.34 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H).

15

低極性物、No. 3105d

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 1.00–3.00 (m, 21 H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.46 (d, $J = 22.4$ Hz, 3 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.98 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H).

20

(5) 上記で得られた(1-g)高極性物 56 mgを用いて同様に脱保護反応を行い、高極性物を16 mg（No. 3105a、収率43%）、低極性物を8 mg（No. 3105b、収率22%）それぞれ得た。これらは20位および25位の不斉点に基づく立体異性体である。

25

高極性物、No. 3105a

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.41 (s, 3 H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.00–3.00 (m, 21 H), 1.44 (d, $J = 22.4$ Hz, 3 H), 4.21 (br., 1 H), 4.41 (br., 1 H), 4.97 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 5.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.34 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H).

30

低極性物、No. 3105b

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 1.00–3.00 (m, 21 H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H), 1.46 (d, $J = 22.4$ Hz, 3 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 4.98 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H),

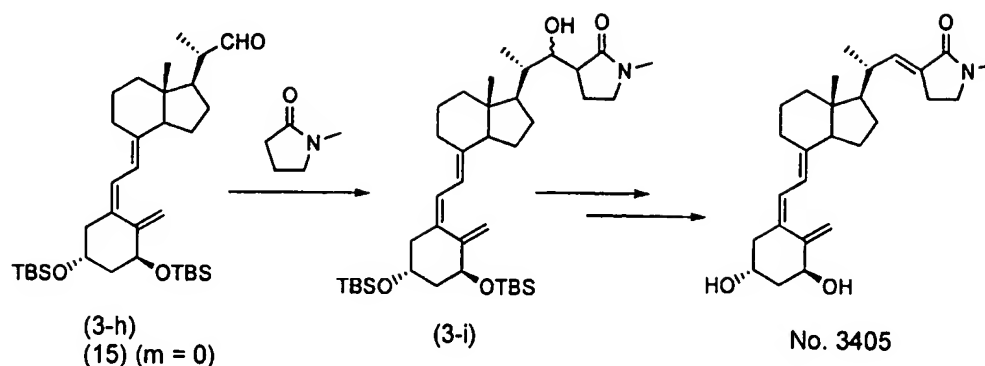
35

6.66 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H).

(実施例 3-3)

化合物 No. 3405 の製造

5



(1) 窒素雰囲気下、乾燥 THF 3 ml に 1-メチル-2-ピロリジノン 149 mg (1.5 mmol) を加え、 -78°C に冷却した。これにリチウムビス(トリメチルシリル)アミド-THF 溶液 1.5 ml (1.0 M, 1.5 mmol) を滴下し、この温度で 40 分間攪拌した (A 液)。別のフラスコで、公知の方法 (国際出願 WO 90/0991 号明細書; テトラヘドロン (Tetrahedron)、20 巻、4609-4619 頁、1987 年) によって得られる (3-h) 286 mg (1.0 mmol) を乾燥 THF 3 ml に溶かし、これを -78°C に冷やしてから

15 三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 85 mg (0.6 mmol) を加えた。さらに、この溶液を上記 A 液に滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 1 : 2) で精製すると、(3-i) が 177 mg 得られた。収率 53%。

20

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.07 (s, 12 H), 0.49 (s, 3 H), 0.81 (s, 18 H), 2.80 (s, 3 H), 3.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 4.10 (br., 1 H), 4.30 (br., 1 H), 4.82 (s, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 5.96 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).

25

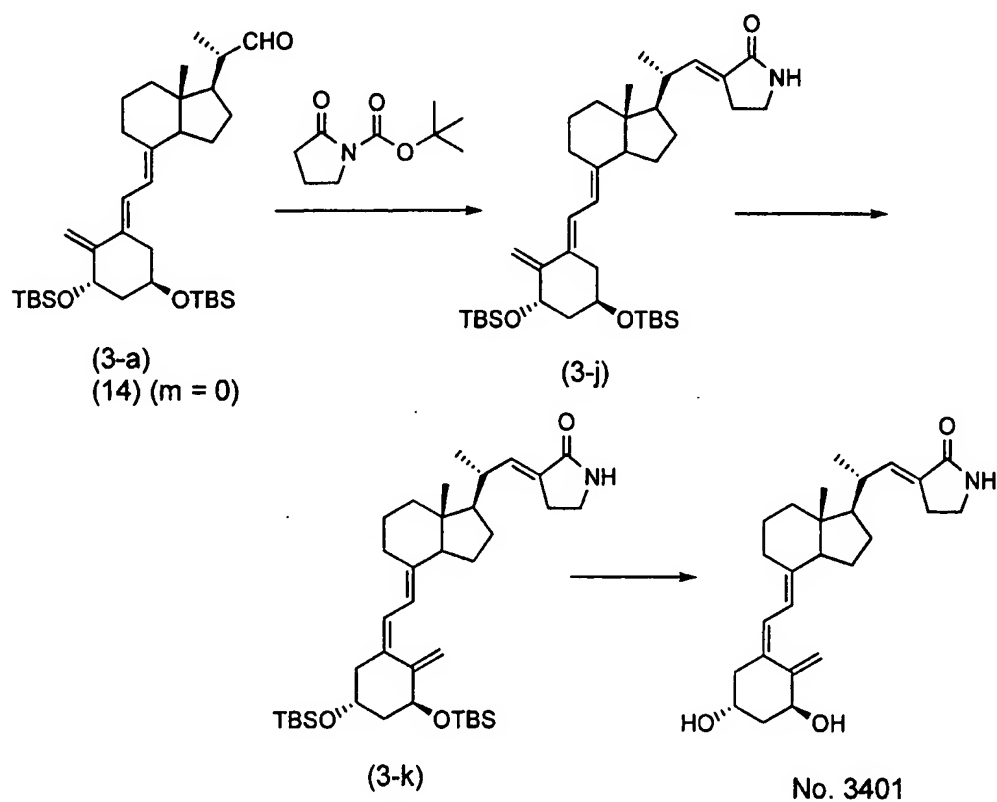
(2) オキシ塩化リン 37 mg と HMPA 0.215 ml を混合し、 50°C で約 1 時間加熱後、真空ポンプにて 10 分間減圧乾燥した。この溶液に、上記で得られた (3-i) 67 mg とピリジン 0.5 ml を加えて 60°C で一晩加熱攪拌した。反

- 応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて濃縮し、脱水体の粗体サンプルを得た。これをアセトニトリル 3 ml とジクロロメタン 1 ml の混合溶媒に溶解し、この溶液にリチウム テトラフルオロボレート 28 mg と1規定硫酸-アセトニトリル溶液を加えて室温で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて濃縮し、得られた粗生成物をHPLC分取(カラム: ODS、アセトニトリル: 水=50:50)で精製すると、No. 3405が7 mg 得られた。収率16%。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.57 (s, 3 H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 3.38 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.23 (br., 1 H), 4.42 (br., 1 H), 4.99 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.00 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H).

(実施例3-4)

- 15 化合物No. 3401の製造



(1) 実施例 3-1 (1) と同様に、1-メチル-2-ピロリジノンの代わりに 1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピロリジノンを用いて (3-j) 66 mg を得た。収率 21%。

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (s, 12 H), 0.58 (s, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.90 (s, 9 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.10-2.08 (m, 13 H), 2.30-2.34 (m, 2 H), 2.55 (dd, J = 5.1, 14.2 Hz, 1 H), 2.76-2.80 (m, 2 H), 2.87-2.91 (m, 1 H), 3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.22 (br., 1 H), 4.53-4.55 (m, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 5.82 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 7.11 (br., 1 H).
10 MS : m/e 640.8 (M + 1)⁺

(2) (3-j) 66 mg (0.103 mmol) を乾燥トルエン 3 ml に溶解し、これにアントラセン 18 mg (0.103 mmol) を加えて窒素ガスを 20 分間
15 バブリングした。その後密栓して室温で光照射 (水銀ランプ 100 W) を 1.5 時間行なった。反応液を濃縮し、残さにメタノール 3 ml を加えて不溶物をろ過し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 1 : 2) で精製すると、(3-k) が 60 mg 得られた。収率 91%。

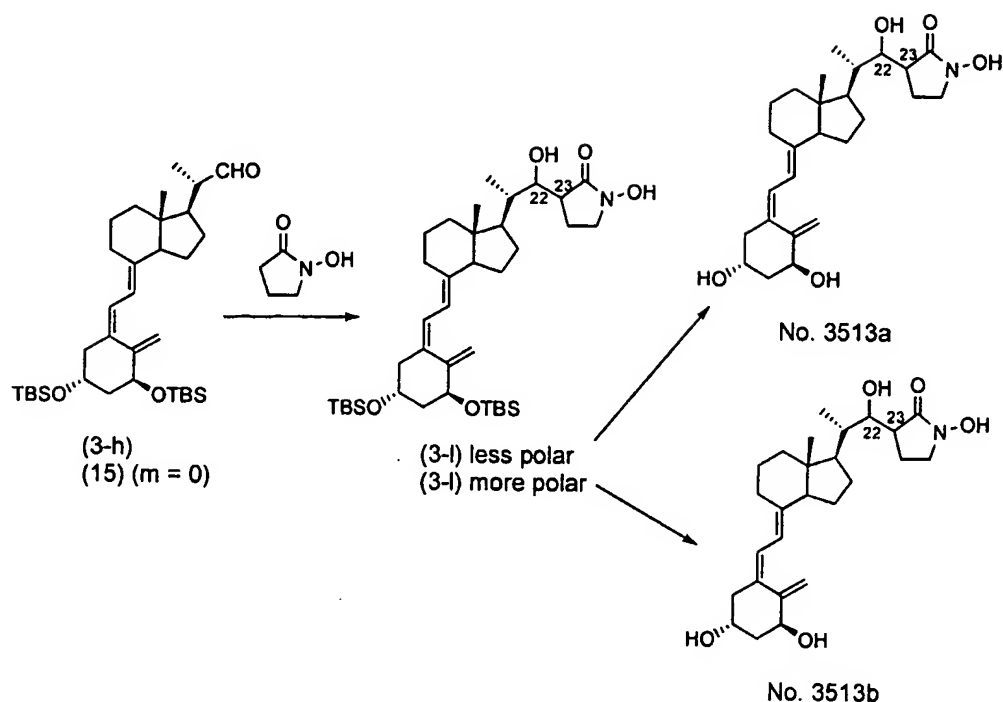
20 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.57 (s, 3 H), 0.87 (s, 18 H), 1.04-1.07 (m, 3 H), 1.23-2.03 (m, 13 H), 2.23-2.41 (m, 3 H), 2.76 (br., 3 H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.18 (br., 1 H), 4.37 (br., 1 H), 4.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 6.01 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 6.21-6.30 (m, 2 H), 7.01 (br., 1 H).
25 MS : m/e 640.8 (M + 1)⁺

(3) 実施例 3-1 (3) と同様に、原料に (3-k) 60 mg (0.094 mmol) を用いて No. 3401 を 17.5 mg 得た。収率 47%。

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.58 (s, 3 H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.11-2.06 (m, 15 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 2.58-2.61 (m, 1 H), 2.76-2.86 (m, 3 H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.22-4.25 (m, 1 H), 4.41-4.45 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.01 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.30 (dt, J = 2.8, 10.4 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.50 (br., 1 H).
35 MS : m/e 412.5 (M + 1)⁺

(実施例 3-5)

化合物 No. 3513a、3513b の製造



5

- (1) ヘキサメチルジシラザン 355mg (2.2mmol) を乾燥THF 5ml に溶解し、これを氷冷後、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 1.43ml (1.47M, 2.1mmol) を滴下してそのまま15分間攪拌した。この溶液に公知の方法 (例えば特開平3-68553号公報) によって得られる1-ヒドロキシ-2-ピロリジノン 101mg (1.0mmol) の乾燥THF溶液 (2ml) を加えて氷冷下で1時間攪拌した。この溶液に公知の方法 (国際出願WO90/0991号明細書; テトラヘドロン (Tetrahedron)、20巻、4609-4619頁、1987年) によって得られる (3-h) 258mg (0.45mmol) の乾燥THF溶液 (1.5ml) を滴下して、氷冷下で1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1~酢酸エチル: メタノール=2:1)、ついでプレパラティブTLC (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製すると、(3-l) 低極性物が24mg (収率7.9%)、(3-l) 高極性物が9.9mg (収率14%) それぞれ得られた。これらは22位および23位不斉点に基づく立体異性体と思われる。

(3-1) 低極性物

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.53 (s, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 0.93-2.05 (m, 21 H), 2.12-2.25 (m, 1 H), 2.42-2.47 (m, 1 H), 2.58-2.62 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 3.59 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.72-3.76 (m, 1 H), 4.18-4.19 (m, 1 H), 4.37 (br., 1 H), 4.86 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 6.02 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 11.1 Hz, 1 H).

MS : m/e 674.8 (M + 1)⁺

(3-1) 高極性物

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06 (s, 12 H), 0.55 (s, 3 H), 0.88 (s, 18 H), 0.89-1.96 (m, 21 H), 2.18-2.25 (m, 1 H), 2.42-2.47 (m, 1 H), 2.56 (br., 1 H), 2.80-2.84 (m, 1 H), 3.58 (br., 2 H), 4.11-4.26 (m, 1 H), 4.35-4.37 (m, 1 H), 4.86 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 6.02 (d, J = 11.59 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 11.2 Hz, 1 H).

MS : m/e 674.8 (M + 1)⁺

(2) 実施例3-1(3)と同様に、(3-1)低極性物24mg(0.036mmol)からNo. 3513aを13.1mg得た。収率83%。このサンプルは22位あるいは23位不斉点に基づく立体異性体の混合物と思われる。

20

¹H NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.54, 0.56 (s, 3 H), 0.86-1.07 (m, 3 H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.20-2.21 (m, 17 H), 2.30 (dd, J = 6.9, 12.9 Hz, 1 H), 2.55-2.59 (m, 2 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 3.54 (br., 2 H), 3.69-3.82 (m, 1 H), 4.11-4.18 (m, 1 H), 4.37-4.39 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.04 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 10.9 Hz, 1 H).

25

MS : m/e 446.3 (M + 1)⁺

(3) 実施例3-1(3)と同様に、原料に(3-1)高極性物9.9mg(0.015mmol)を用いてNo. 3513bを7.5mg得た。収率115%。このサンプルは22位あるいは23位不斉点に基づく立体異性体の混合物と思われる。

30

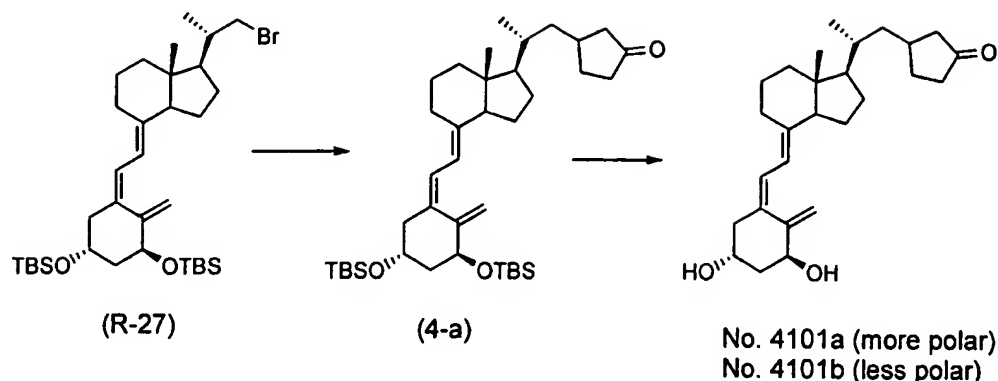
¹H NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.56, 0.58 (s, 3 H), 0.74-0.99 (m, 6 H), 1.26-2.33 (m, 17 H), 2.53-2.58 (m, 3 H), 2.81-2.86 (m, 1 H), 3.51 (br., 2 H), 4.06 (br., 1 H), 4.17-4.20 (m, 1 H), 4.31-4.41 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.05 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 10.9 Hz, 1 H).

35

MS : m/e 446.2 (M + 1)⁺

(実施例 4-1)

化合物 No. 4101a、4101b の製造



5

(1) 参考例 6 で得られた (R-27) 461 mg (0.724 mmol) を乾燥 THF 2 ml に溶解し、 -78°C に冷却した。これに *t*-ブチルリチウムの *n*-ペンタン溶液 0.55 ml (1.57 M, 0.87 mmol) を滴下し、 -78°C のまま、20 分間攪拌した (A 液)。別の容器に、臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体 74 mg (0.362 mmol) の乾燥 THF 溶液を -40°C に冷却しておき、ここに A 液を滴下し、 -40°C で 30 分間攪拌した。その後、 -78°C に温度を下げ、HMPA 302 μl (1.74 mmol) を加えて 15 分間攪拌した後、クロロトリメチルシラン 220 μl (1.74 mmol)、2-シクロペンテン-1-オン 49 μl (0.58 mmol) を加えて -78°C で 3.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製すると、(4-a) が 141 mg 得られた。収率 21%。このサンプルはシクロペンタノン環上の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

20

(2) 上記で得られた化合物 (4-a) 35 mg をジクロロメタン 2 ml とアセトニトリル 2 ml の混合溶媒に溶解し氷冷した。この溶液に、リチウム テトラフルオロボレート 65 mg (0.69 mmol)、1 規定硫酸-アセトニトリル溶液 0.2 ml を加え、氷冷下で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、さらに、得られたサンプルを HPLC 分取 (カラム: ODS、アセトニトリル: 水 = 70 : 30) で精製すると、高極性物が 9 mg (No. 4101

25

a、収率40%)、低極性物が10mg (No. 4101b、収率44%)それぞれ得られた。これらはシクロペンタノン環上の不斉点に基づく立体異性体である。

高極性物、4101a

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57 (s, 3 H), 0.97 (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 2.41-1.19 (m, 25 H), 2.60 (dd, $J = 4, 12$ Hz, 1 H), 2.83 (dd, $J = 4, 12$ Hz, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H).

MS: m/e 413.2 ($M + 1$) $^+$, 395.3 ($M - \text{H}_2\text{O} + 1$) $^+$

10 UV/vis $\lambda = 213$ nm, 266 nm

低極性物、4101b

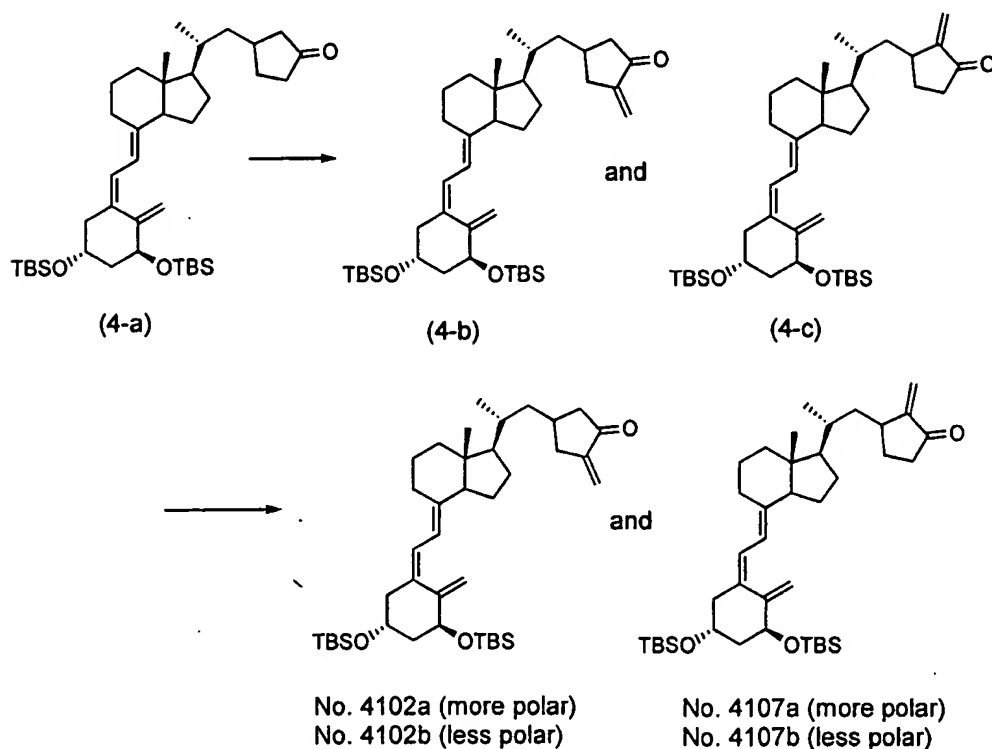
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.95 (d, $J = 6$ Hz, 3 H), 2.41-1.19 (m, 25 H), 2.60 (dd, $J = 4, 12$ Hz, 1 H), 2.83 (dd, $J = 4, 12$ Hz, 2 H), , 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H).

MS: m/e 413.2 ($M + 1$) $^+$, 395.3 ($M - \text{H}_2\text{O} + 1$) $^+$

UV/vis $\lambda = 213$ nm, 266 nm

(実施例 4-2)

化合物 No. 4102a、4102b、4107a、4107b の製造



5

- (1) 実施例 4-1 で得られた (4-a) 130mg (0.20mmol) を乾燥 THF 3ml に溶解し、N-メチルアニリニウムトリフルオロアセテート 106mg (0.48mmol)、パラホルムアルデヒド 18mg を加えた。これを 1 時間加熱還流し、得られた反応混合物を水-酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。残さをプレパラティブ TLC (ヘキサン：酢酸エチル=95：5) で精製し、2 つのフラクション (高極性を F1、低極性を F2 とする) を得た。これらは (4-b) と (4-c) の混合物である。
- 10 (2) 上記で得られた F1 にジクロロメタン 1ml とアセトニトリル 1ml の混合溶媒に溶解させ、それぞれにリチウム テトラフルオロボレート 33mg (0.35mmol) および濃硫酸 20mg を加えて 0℃ で 45 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=5：4：
- 15
- 20

1)、さらにHPLC分取(カラム: ODS、溶媒: アセトニトリル: 水: エタノール=75:25:3)で精製すると、高極性物から順に、1.4 mg (No. 4102a)、3.3 mg (No. 4107a)、1.8 mg (No. 4102b)がそれぞれ得られた。No. 4102aとNo. 4102bはシクロペンタノン環上の不斉点に基づく立体異性体である。

No. 4102a

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.59 (s, 3 H), 1.01 (d, J = 6 Hz, 3 H), 2.40-1.26 (m, 23 H), 2.60 (dd, J = 4, 12 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 4, 12 Hz, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H).

MS: m/e 425.4 (M + 1)⁺, 407.4 (M - H₂O + 1)⁺

No. 4107a

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.57 (s, 3 H), 0.96 (d, J = 6 Hz, 3 H), 2.34-1.20 (m, 22 H), 2.50 (dd, J = 7, 18 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J = 4, 12 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 4, 12 Hz, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H).

MS: m/e 425.4 (M + 1)⁺, 407.4 (M - H₂O + 1)⁺

No. 4102b

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.56 (s, 3 H), 1.03 (d, J = 6 Hz, 3 H), 2.37-1.14 (m, 23 H), 2.60 (dd, J = 4, 12 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 4, 12 Hz, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 6.02 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H).

MS: m/e 425.4 (M + 1)⁺, 407.4 (M - H₂O + 1)⁺

(3) 同様に上記で得られたF2からNo. 4107bが0.7 mg得られた。No. 4107aとNo. 4107bはシクロペンタノン環上の不斉点に基づく立体異性体である。

No. 4107b

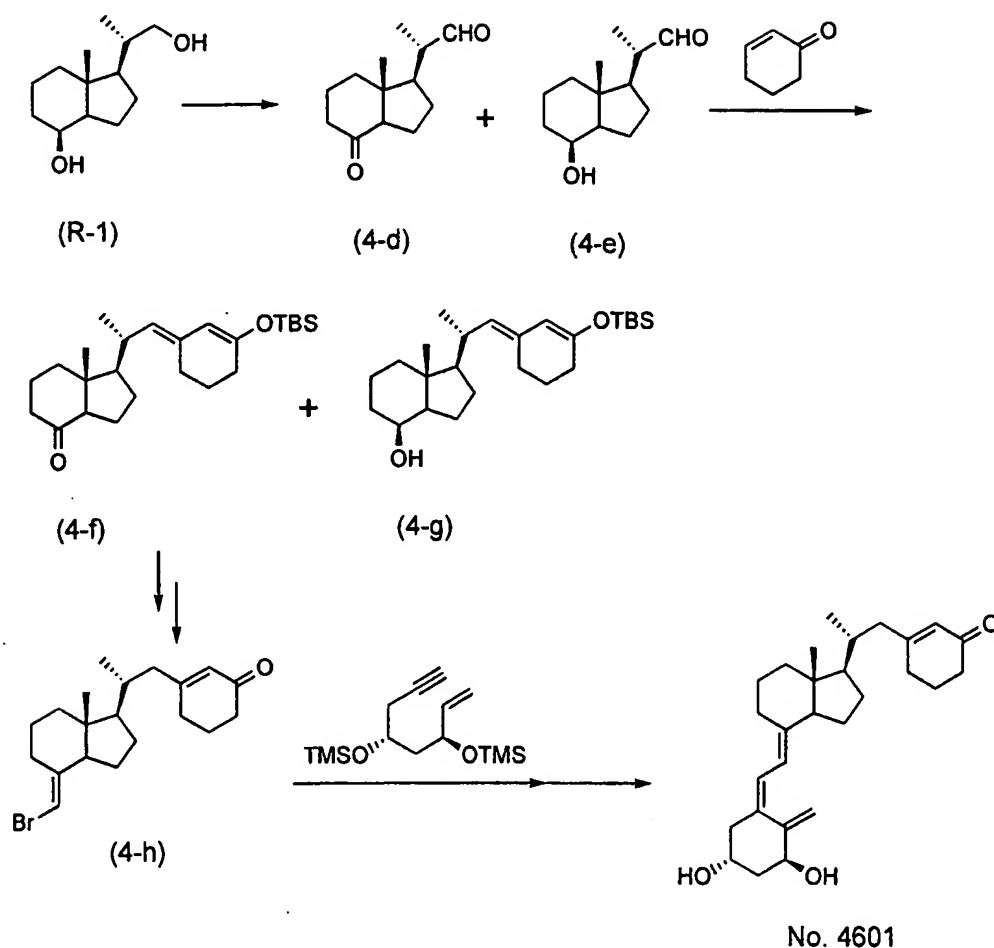
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55 (s, 3 H), 0.95 (d, J = 6 Hz, 3 H), 2.34-1.23 (m, 22 H), 2.50 (dd, J = 7, 18 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J = 4, 12 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 4, 12 Hz, 2 H), 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.27 (s, 1 H),

5.33 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H).

MS: m/e 425.4 ($M + 1$)⁺, 407.4 ($M - H_2O + 1$)⁺

5 (実施例 4-3)

化合物 No. 4601 の製造



- 10 (1) 無水アセトン 300 ml に無水硫酸マグネシウムパウダー 3 g を加え、さらにビタミンD₂より公知の方法 (例えば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 51 巻、1264-1269 頁、1986 年) によって得られる (R-1) 5.3 g、4-メチルモルホリン-N-オキシド 8.8 g、ジクロロトリス (トリフルオロホスフィン) ルテニウム (II) 240 mg
- 15 を加えた。この反応液を室温で 1.5 時間攪拌した後、ヘキサン 100 ml を加え、アセトンを減圧留去した。得られたヘキサン残留液に 1 規定塩酸 50 ml を加え、

酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水 100 ml、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を用いて洗浄した。有機層を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製すると、（4-d）と（4-e）の混合物 3.8 g を得た。

（2）窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 1.6 g を乾燥 THF 20 ml に溶解し、室温で *t*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート 1.4 ml を加えた。10 分間攪拌した後、シクロヘキセノン 0.586 ml を加え室温で 1 時間半攪拌した。この反応溶液を -78℃ に冷やし、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 3.6 ml をゆっくり滴下し、この温度で 15 分間攪拌した。この溶液に、上記で得られた（4-d）と（4-e）の混合物 1.03 g の乾燥 THF 溶液（3 ml）をゆっくり加え、-78℃ で 30 分間攪拌し、その後冷却バスを撤去し室温まで昇温させた。反応液にヘキサン 150 ml および無水硫酸マグネシウム 6 g を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液をガラスフィルターを用いてろ過し、得られたろ液を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製すると、（4-f）が 1.2 g、（4-g）が 448 mg それぞれ得られた。

（4-f）

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 6 H), 0.51 (s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.0-2.5 (m, 19 H), 4.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 5.17 (s, 1 H).

（3）（プロモメチル）トリフェニルホスホニウム ブロミド 3.7 g を乾燥 THF 75 ml に溶かして -40℃ に冷却した後、これにナトリウム ビス（トリメチルシリル）アミドの THF 溶液 8.2 ml（1 M）を加えて 40 分間攪拌した。反応液に上記で得られた（4-f） 1.1 g の乾燥 THF 溶液（25 ml）を加え、-40℃ で 1 時間攪拌し、その後ゆっくりと室温に昇温させてさらに一晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を濃縮し、プロモメチレンのシリルエノール体の粗体を得た。このサンプルをアセトニトリル 50 ml およびジクロロメタン 10 ml の混合溶媒に溶かして、0℃ に冷やしてからリチウム テトラフルオロボレート 380 mg を加えた。その後 1 規定硫酸-アセトニトリル溶液 2 ml を滴下し、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製すると（4-h）が 500 mg 得られ

た。収率50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60 (s, 3 H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.2-3.0 (m, 21 H), 5.65 (s, 1 H), 5.85 (s, 1 H).

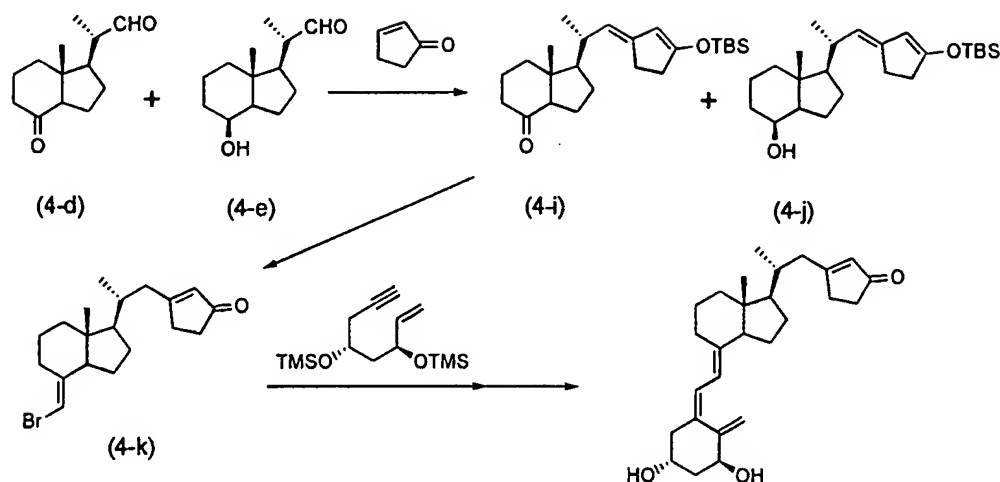
5

- (4) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 62.9 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加体 20.7 mgを無水トルエン 2 mlおよびジイソプロピルエチルアミン 2 mlの混合溶媒に溶解し、室温で15分間撹拌した(A液)。(3S)、(5R)-3,5-ビス(トリメチルシリルオキシ)-1-オクテン-7-イン 114 mgおよび上記で得られた(4-h) 73 mgを無水トルエン 2.8 mlおよびジイソプロピルエチルアミン 2 mlの混合溶媒に溶かし、上記A液に加えて、90℃で3時間撹拌した。反応液に1規定塩酸 10 mlを加え、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて簡単な精製をし、
10 カップリング体粗生成物を得た。この粗体をTHF 6 mlに溶かし、0℃に冷やしてから1規定塩酸を1 mlを加え、この温度で1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mlを加え、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=5:5:0.8)で精製し、さらにこのサンプルをHPLC分取(カラム:ODS、アセトニトリル:水=60:40)で精製すると、No. 4601が16 mg得られた。
15 収率19%。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.58 (s, 3 H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.0-3.0 (m, 25 H), 4.15-4.30 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H),
25 5.86 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).

(実施例 4-4)

化合物 No. 4301 の製造



No. 4301

5

(1) 実施例 4-3 (2) と同様に、実施例 4-3 (1) で得られた (4-d) と (4-e) の混合物 1.03 g およびシクロペンテン 0.506 ml から (4-i) 0.75 g、(4-j) 368 mg をそれぞれ得た。

10 (4-i)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.16 (s, 6 H), 0.67 (s, 3 H), 0.90 (s, 9 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.5-2.5 (m, 17 H), 4.77 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H).

(2) 実施例 4-3 (3) と同様に、上記で得られた (4-i) 700 mg から (4-k) が 136 mg 得られた。収率 22%。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.61 (s, 3 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.2-2.8 (m, 19 H), 2.80-2.95 (m, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H).

(3) 実施例 4-3 (4) と同様に、上記で得られた (4-k) 25 mg から No. 4301 が 10 mg 得られた。収率 22%。

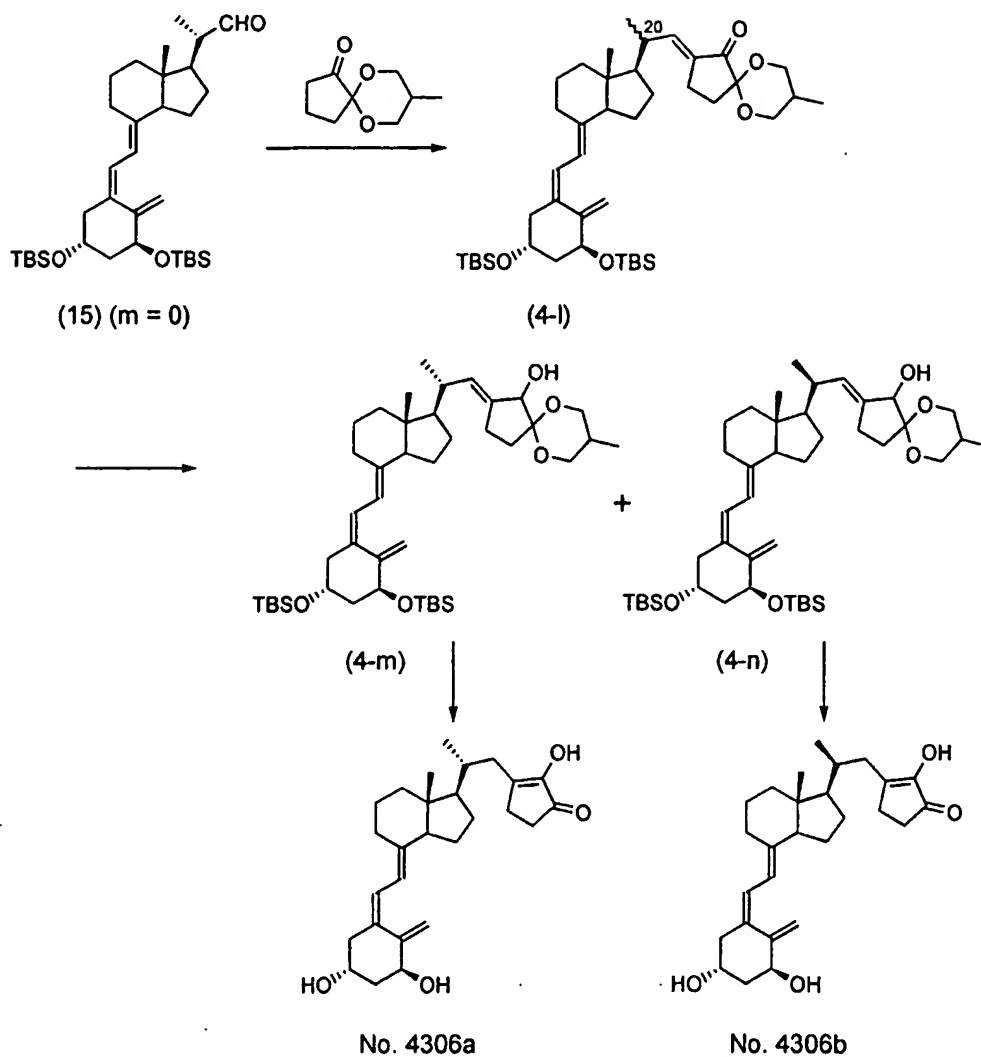
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.61 (s, 3 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.0-3.0 (m, 23 H), 4.15-4.30 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 6.02 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.2 Hz, 1 H).

25

(実施例 4-5)

化合物 No. 4306a、4306b の製造



5

- (1) 8-メチル-6, 10-ジオキソスピロ[4, 5]デカン-1-オン 70mg (0.41mmol)、公知の方法(国際出願WO90/0991号明細書; テトラヘドロン(Tetrahedron)、20巻、4609-4619頁、1987年)によって得られる(15) ($m=0$) 257mg (0.45mmol) をエタノール 5ml に溶解し、これにナトリウムエチラート 109mg (1.6mmol) を加えた。室温で16時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残さを水-酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮すると、(4-l) が132mg 得られた。収率43%。このサンプルは20位不斉点に基づく立体異性体の混合物である。
- 10

(2) 上記で得られた (4-1) 106 mg (0.15 mmol) をジクロロメタン 0.5 ml とメタノール 1 ml の混合溶媒に溶解し、塩化セリウム (7水和物) 149 mg (0.4 mmol) およびナトリウム ボロヒドリド 5.7 mg (0.15 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、残さをプレパラティブ TLC (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製して、低極性物 40 mg ((4-m)、収率38%)、および高極性物 25 mg ((4-n)、収率24%) をそれぞれ得た。

(3) 上記で得られた (4-m) 40 mg (0.055 mmol) をジクロロメタン 1 ml とアセトニトリル 1 ml の混合溶媒に溶解させ、リチウム テトラフルオロボレート 33 mg (0.35 mmol)、1規定硫酸-アセトニトリル溶液 0.2 ml を加え、氷冷下で45分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残さをプレパラティブ TLC (ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=4：5：1) で精製し、さらに得られたサンプルをHPLC分取 (カラム：ODS、アセトニトリル：水：メタノール=70：30：3) で精製すると、No. 4306a が2.2 mg 得られた。収率9.4%。

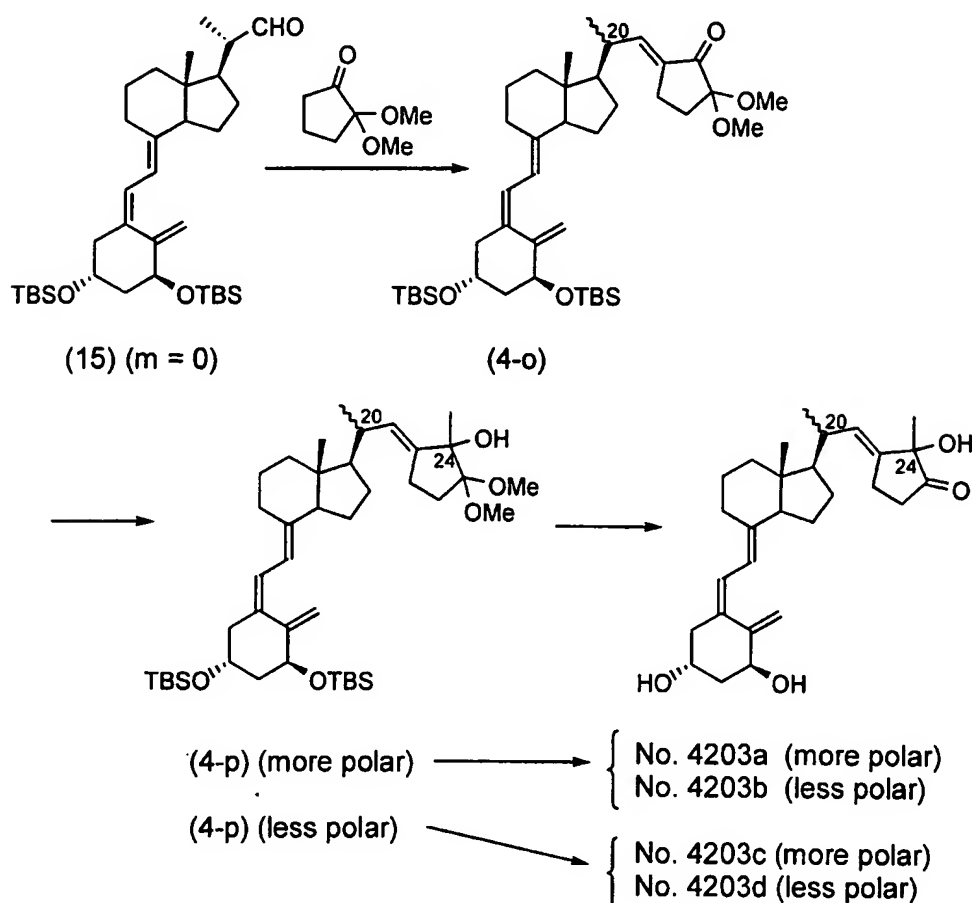
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.62 (s, 3 H), 0.82 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2.05-1.26 (m, 14 H), 2.52-2.17 (m, 7 H), 2.61 (d, J = 13 Hz, 2 H), 2.85 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 5.20 (br., 1 H, C=C-OH), 5.33 (s, 1 H), 6.03 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H).

(4) 実施例4-5 (3) と同様に、(4-n) からNo. 4306b を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.59 (s, 3 H), 0.91 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2.52-1.23 (m, 22 H), 2.61 (d, J = 13 Hz, 1 H), 2.85 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 5.20 (br., 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.03 (d, J = 11 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 11 Hz, 1 H).

(実施例4-6)

化合物No. 4203a、4203b、4203c、4203dの製造



5

(1) 公知の方法 (国際出願WO90/0991号明細書; テトラヘドロン (Tetrahedron)、20巻、4609-4619頁、1987年) によって得られる (15) ($m=0$) 646mg (1.13mmol)、2,2-ジメトキシシクロペンタン-1-オン 140mg (1.03mmol) をエタノール 10ml に溶解し、これにナトリウムエチレート 272mg (4.0mmol) を加えて室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製すると、(4-o) が240mg 得られた。収率33%。このサンプルは20位の不斉点に基づく立体異性体の混合物である。

15 (2) 窒素雰囲気下、上記で得られた (4-o) 47mg (0.067mmol) を乾燥THF 2ml に溶解し、 -78°C に冷却した。これにメチルリチウムのジエチ

ルエーテル溶液 66 μ l (1.06 M, 0.07 mmol) を滴下し、そのまま30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残さをプレパラティブ TLC (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で精製し、(4-p) 高極性物と (4-p) 低極性物を得た。合計 40 mg。収率 83%。これらは 20 位および 24 位の不斉点に基づく立体異性体である。それぞれが 2 種類の立体異性体を含む。

(3) 上記で得られた (4-p) 高極性物 18 mg (0.025 mmol) をメタノール 1 ml とジクロロメタン 0.5 ml の混合溶媒に溶解し、これにポリマーバウンド ピリジニウム p-トルエンスルホネート 20 mg (3.5 mmol/g レジン、0.07 mmol) を加えて室温で 6 時間攪拌した。ポリマーをろ別し、ろ液の溶媒を減圧留去した。残さをプレパラティブ TLC (ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=4：5：1) で精製し、さらに得られたサンプルを HPLC 分取 (カラム：ODS、アセトニトリル：水：メタノール=60：40：3) で精製すると、高極性物が 2.2 mg (No. 4203a、収率 20%)、低極性物が 1.3 mg (No. 4203b、収率 12%) それぞれ得られた。これらは 20 位または 24 位の不斉点に基づく立体異性体である。

20 高極性物、4203a

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.48 (s, 3 H), 0.91 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.2–2.8 (m, 23 H), 4.23 (m, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.59 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H).

25 低極性物、4203b

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.59 (s, 3 H), 1.01 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.2–2.9 (m, 23 H), 4.23 (m, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 5.52 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6.02 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H).

30 (4) 実施例 4-6 (3) と同様に、(4-p) 低極性物 52 mg より、高極性物が 4.1 mg (No. 4203c、収率 13%)、低極性物が 3.0 mg (No. 4203d、収率 9.4%) それぞれ得られた。これらは 20 位または 24 位の不斉点に基づく立体異性体である。

35 高極性物、4203c

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.41 (s, 3 H), 0.93 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.2–2.8 (m, 23

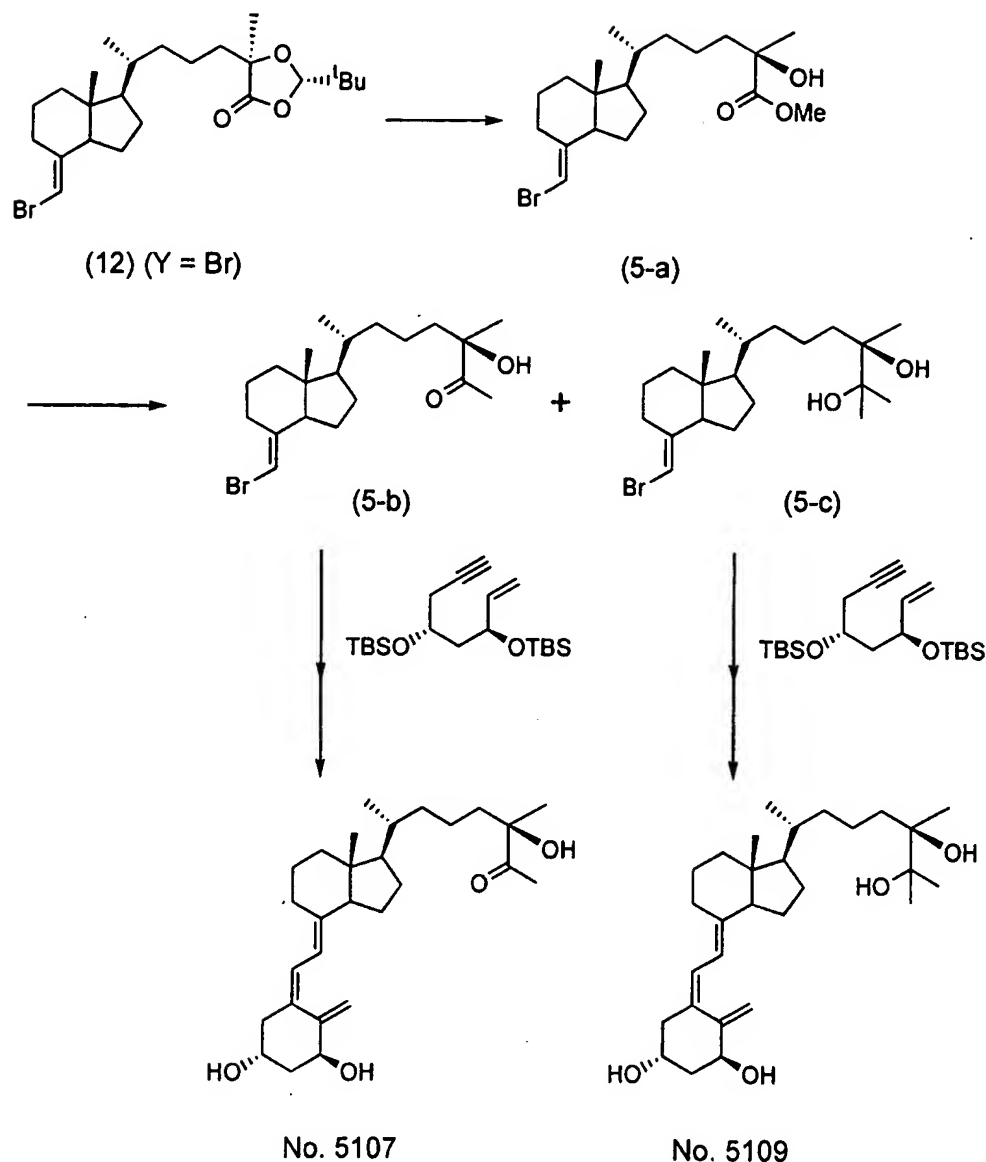
H), 4.23 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.62 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6.00 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.37 (d, $J = 11$ Hz, 1 H).

低極性物、4 2 0 3 d

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.58 (s, 3 H), 1.02 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.2–2.9 (m, 23 H), 4.23 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 5.53 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6.00 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H).

(実施例 5-1)

化合物 No. 5107、5109 の製造



5

- (1) 公知の方法 (例えば国際公開 WO 95/33716 号明細書) で得られる (1
 2) (Y = Br) 49.5 mg (0.067 mmol) をメタノール 2 ml と塩化メ
 チレン 1 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷した。これにナトリウムメトキシド 39.
 1 mg (28% メタノール溶液、0.203 mmol) を加えて氷冷下で 1 時間、室
 10 温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えて酢酸エチル抽出
 した。有機層を集めて飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、（5-a）を33mg得た。収率73%。

- 5 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.81-2.01 (m, 18 H), 1.40 (s, 3 H), 2.84-2.88 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.64 (s, 1 H).

- (2) リチウム ビス（トリメチルシリル）アミドのTHF溶液 0.51ml (1 M, 0.51mmol) とメチルマグネシウムクロリドのTHF溶液 0.087ml (3 M, 0.26mmol) を-10℃で混合し、これを上記で得られた（5-a）31mg (0.079mmol) のトルエン溶液 2ml に-20℃で加え、そのまま15分、0℃で4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1～1：1）で精製すると、（5-b）が20mg（収率65%）、（5-c）が8mg（収率25%）それぞれ得られた。
- 10
15

（5-b）

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.00-2.01 (m, 18 H), 1.37 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H).
- 20

（5-c）

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (s, 3 H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.85-2.05 (m, 18 H), 1.17 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 2.84-2.89 (m, 1 H), 5.64 (s, 1 H).
- 25

- (3) 窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン 26.5mg (0.10mmol)、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）-クロロホルム付加体 10.6mg (10.2μmol) を乾燥トルエン 0.5ml に溶解し、室温で20分間攪拌した。この溶液に、上記で得られた（5-b）39mg (0.10mmol) と（3S）、（5R）-3、5-ビス（*t*-ブチルジメチルシリルオキシ）-1-オクテン-7-イン 56mg (0.15mmol) のジイソプロピルエチルアミン 1ml /トルエン 1ml 混合溶液を加えて110～120℃で3時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）で精製すると、カ
- 30
35

- カップリング体が34mg得られた。収率50%。このカップリング体をアセトニトリル 2mlと塩化メチレン 1mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下、リチウム テトラフルオロボレート 59mg (0.63mmol)、次いで1規定硫酸-アセトニトリル溶液 0.1mlを加えてそのまま20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、目的物を含む分画を得た。これをさらにHPLC分取 (カラム:ODS、アセトニトリル:水=60:40)で精製すると、No. 5107が1.9mg得られた。収率8.5%。

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.53 (s, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.81-2.02 (m, 20 H), 1.37 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.28-2.35 (m, 1 H), 2.57-2.63 (m, 1 H), 2.79-2.85 (m, 1 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.01 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H).

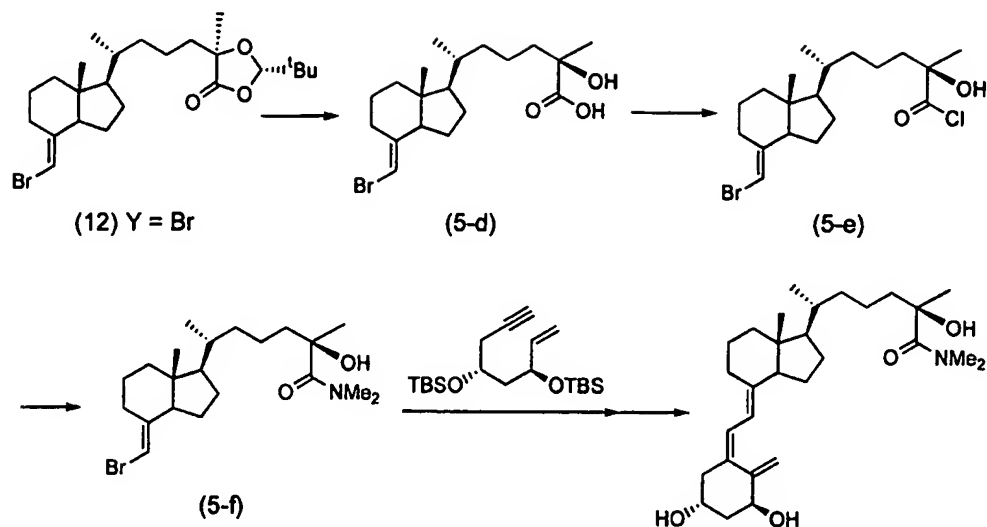
15

(4) 実施例5-1(3)と同様に、上記で得られた(5-c)9.5mgからNo. 5109を1.8mg得た。収率28%。

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54 (s, 3 H), 0.95 (d, $J = 5.9$ Hz, 3 H), 0.85-2.05 (m, 20 H), 1.17 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 2.28-2.35 (m, 1 H), 2.58-2.63 (m, 1 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 4.23 (br., 1 H), 4.43 (br., 1 H), 5.01 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 6.02 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 6.38 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H).

(実施例 5-2)

化合物 No. 5102 の製造



No. 5102

5

(1) 公知の方法 (例えば国際公開WO 95/33716号明細書) で得られる (12) (Y=Br) 75 mg を 1、2-ジメトキシエタン 6 ml と水 2 ml の混合溶媒に溶かし、4 規定の水酸化リチウム水溶液 2 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に 1 規定塩酸 10 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を濃縮すると、(5-d) の粗生成物が得られた。これをそのまま次の反応に用いた。

(2) 窒素雰囲気下、上記で得られた (5-d) の粗生成物を乾燥ジクロロメタン 10 ml に溶解し、これにオキサリルクロリド 0.043 ml およびジメチルホルムアミド 0.013 ml を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮すると、(5-e) の粗体が得られた。これをそのまま次の反応に用いた。

(3) 上記で得られた (5-e) を乾燥ジクロロメタン 6 ml に溶解し、この溶液にジメチルアミン塩酸塩 41 mg、さらにトリエチルアミン 0.23 ml を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製すると、(5-f) が 50 mg 得られた。収率 73%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.00-2.50 (m, 19

H), 1.47 (s, 3 H), 3.09 (s, 6 H), 4.88 (br., 1 H), 5.64 (s, 1 H).

(4) 実施例 5-1 (3) と同様に、(5-f) 50 mg から No. 5102 を 20 mg 得た。収率 35%。

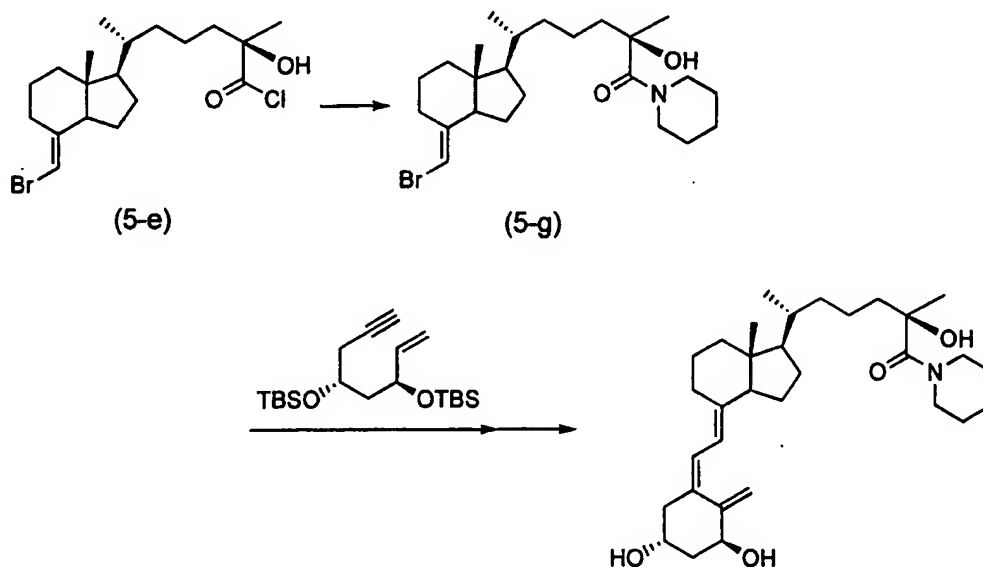
5

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.53 (s, 3 H), 0.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 3 H), 1.00-2.50 (m, 23 H), 1.50 (s, 3 H), 3.09 (s, 6 H), 4.25-4.35 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 5.00 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 6.01 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H).

10

(実施例 5-3)

化合物 No. 5106 の製造



No. 5106

15

(1) 実施例 5-2 (3) と同様に、ジメチルアミン塩酸塩の代わりにピペリジンを反応させることにより、(5-e) から (5-g) を 55 mg 得た。収率 55%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.80-2.10 (m, 28 H), 2.75-2.90 (m, 1 H), 3.58 (br., 4 H), 5.00 (s, 1 H), 5.63 (s, 1 H).

20

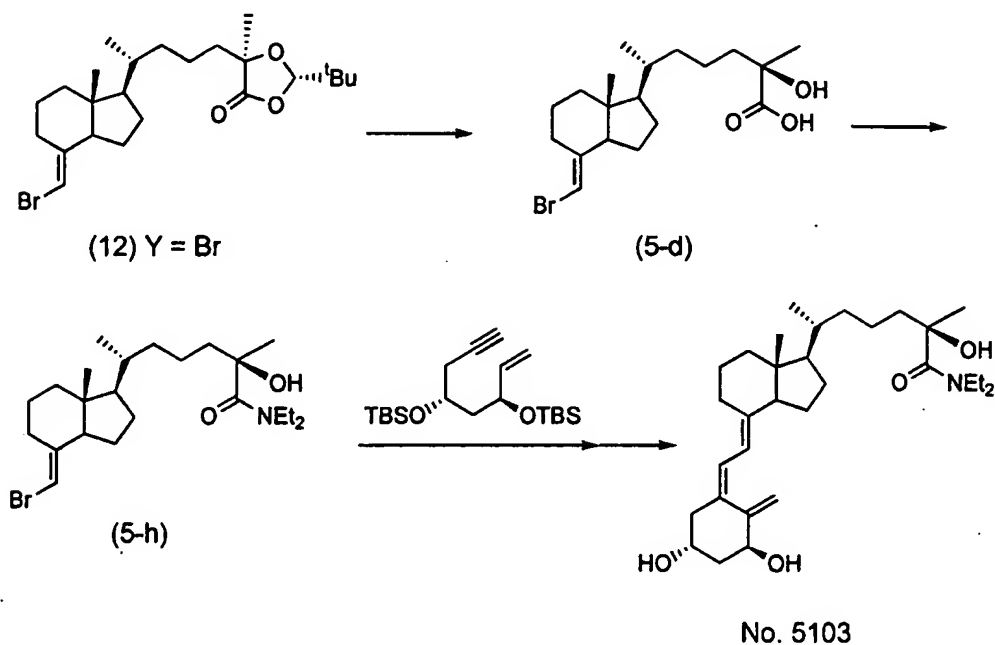
(2) 実施例 5-1 (3) と同様に、上記で得られた (5-g) 55 mg から No. 5106 を 10 mg 得た。収率 16%。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (s, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 0.80–2.10 (m, 29 H), 2.20–2.35 (m, 1 H), 2.50–2.65 (m, 1 H), 2.75–2.85 (m, 1 H), 3.58 (br., 4 H), 4.15–4.25 (br., 1 H), 4.35–4.45 (br., 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H).

5

(実施例 5-4)

化合物 No. 5103 の製造



10

(1) 実施例 5-2 (1) と同様に、(12) ($\text{Y} = \text{Br}$) 23 mg から (5-d) を調製した。これを THF 3 ml に溶解し、この溶液にジエチルアミン 0.015 ml、ジイソプロピルエチルアミン 0.051 ml を加えて室温で 15 分間撹拌した。さらにこの溶液にシアノリン酸ジエチル 0.023 ml を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製すると、(5-h) が 12 mg 得られた。収率 65%。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (s, 3 H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.00–3.80 (m, 19 H), 1.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 6 H), 1.74 (s, 3 H), 4.00–4.20 (m, 4 H), 5.63 (s, 1 H).

(2) 実施例5-1(3)と同様に、上記で得られた(5-h) 12mgからNo. 5103を3.7mg得た。収率27%。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.52 (s, 3 H), 0.88 (d, J = 5.1 Hz, 3 H), 1.00-3.80 (m, 23 H), 1.33 (t, J = 5.4 Hz, 6 H), 1.74 (s, 3 H), 4.05-4.18 (m, 4 H), 4.20-4.30 (br., 1 H), 4.40-4.50 (br., 1 H), 5.00 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.00 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 11.0 Hz, 1 H).

(実施例6-1)

10 ハムスターLPS惹起肺炎症モデル用いた好中球浸潤抑制作用

雄性ゴールデンハムスターを吸入用チャンバー(容量: 12リットル)に入れ、超音波ネブライザーにて発生させたLPS(ネブライザー充填濃度: 2.0mg/ml)を30分間吸入させ、肺炎症を惹起した。LPSの吸入直後にハロセン麻酔下にて本発明の治療剤を1~20μg/kg経気道投与し、24時間後に気管支肺胞洗浄を行って洗浄液中の好中球数を測定した。本発明の治療剤を投与しない場合の好中球数をコントロールとし、これに対する好中球数の減少率を%抑制率として算出した。結果を表6-1に示す。

表6-1

20 ハムスターLPS惹起肺炎症モデル用いた好中球浸潤抑制作用

%抑制率	化合物No. (投与量: μg/kg)
>40%	1101a (20), 1101b (20), 1125 (4), 2102a (4), 2105a (4), 3105d (4), 3405 (4), 5102 (20), 5107 (20)
20-40%	1113 (20), 1207b (4), 4101a (4), 4102b (1), 4203b (4), 5106 (20), 5109 (20)
<20%	1107b (4), 4301 (20)

本モデルは炎症性肺疾患モデルとして汎用されており(エスベンシャード (Esbenshade) ら, ジャーナル・オブ・アプライド・フィジオロジー (J. Appl. Physiol.), 53巻、967-976頁、1982年)、炎症性肺疾患の急性悪化様の病態を示すことが報告されている(フーラー (Hurlar) ら, ジャーナル・オブ・アプライド・フィジオロジー (J. Appl. Physiol.), 54巻、1463-1468頁、1983年)。

本実施例の結果から本発明の治療剤が、本モデルにおいて好中球浸潤抑制作用を有

することが認められた。以上のことから本発明の治療剤は、炎症性呼吸器疾患の治療に有効であることが示された。

(実施例6-2)

5 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃によるHL-60細胞分化誘導作用を指標としたビタミンD₃アンタゴニスト作用

(1) HL-60細胞は、細胞バンク（ジャパニーズ・キャンサー・リサーチ・リソース・バンク、細胞番号：JCRB0085）から購入したものをを用いた。細胞は、
10 継代培養による細胞特性の変化を防ぐため凍結保存ストックとし、実験開始前に解凍して継代培養を始めたものを使用した。実験には継代1ヶ月から半年程度のものを用いた。継代は、浮遊培養状態の細胞を遠心回収して、新鮮な培養液に1/100程度（ $1 \sim 2 \times 10^4$ cells/ml）の濃度に希釈することで実施した。培養液として10%牛胎児血清を含むRPMI-1640培地を用いた。

15 (2) (1)で継代培養していた細胞を遠心回収し、培養液に 2×10^4 cells/mlの細胞密度で分散させ、24ウェル培養シャーレに1ml/ウェルで播種した。この系に、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、本発明の化合物No. 4102a、No. 4107a、No. 4102bの単独処理、および1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と本発明の化合物No. 4102a、No. 4107a、No. 4102bの同時処理を実施した。1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、化合物No. 4102a、No. 4107a、No. 4102bは、 1×10^{-6} M $\sim 1 \times 10^{-3}$ Mでエタノール溶液としたものをウェルあたり1 μ lで添加した。コントロールにはエタノールをウェルあたり1 μ lで添加した。37℃、5% CO₂存在下で4日間培養した後、細胞を遠心回収した。

25

(3) HL-60細胞の分化誘導作用の指標としてニトロブルーテトラゾリウム（以下NBT）還元活性の誘導を用いた。NBT還元活性の測定は以下の手順に従って実施した。すなわち、遠心回収した細胞を新鮮な培養液に浮遊させた後、NBT 0.1%、12-O-テトラデカノイルホルボーラー13-アセテート 100nMとなるように添加し、37℃で25分間インキュベートした後、サイトスピン標本作製した。風乾後、ケルネヒトロート染色をおこない、光学顕微鏡下でNBT還元活性陽性細胞の比率を求めた。

30

(4) 本発明の化合物No. 4102a、No. 4107a、No. 4102bを単独処理した細胞のNBT還元活性を表6-2に示した。これら本発明の化合物を単独処理した細胞ではNBT還元活性の誘導は全く認められなかった。

5 表6-2

HL-60細胞におけるNBT還元活性に及ぼす効果 (本発明化合物単独)

化合物No.	濃度 (M)	NBT還元活性陽性細胞% (N=3)		
		平均	±	SD
コントロール		1.17	±	0.35
4102a	10^{-9}	1.00	±	0.10
	10^{-8}	0.57	±	0.15
	10^{-7}	0.63	±	0.15
	10^{-6}	1.03	±	0.15
4107a	10^{-9}	0.87	±	0.31
	10^{-8}	0.87	±	0.15
	10^{-7}	0.67	±	0.12
	10^{-6}	0.37	±	0.06
4102b	10^{-9}	0.80	±	0.10
	10^{-8}	0.80	±	0.20
	10^{-7}	1.05	±	0.34
	10^{-6}	0.50	±	0.17

- (5) $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 と本発明の化合物No. 4102a、No. 4107a、No. 4102bを同時処理した細胞のNBT還元活性を表6-3に示した。これら本発明の化合物を同時処理することにより、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 10^{-8} Mによって誘導されたNBT還元活性が用量依存的に抑制されることが認められた。

表6-3

HL-60細胞におけるNBT還元活性誘導に及ぼす効果 ($1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 と本発明化合物の同時添加)

10

化合物	濃度 (M)	NBT還元活性陽性細胞% (N=3)		
		平均	±	SD
コントロール (添加物なし)		1.17	±	0.35
コントロール ($1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ 単独)	10^{-8}	61.93	±	3.25
$1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ (10^{-8} M) + No. 4102a	10^{-9}	61.13	±	1.26
	10^{-8}	46.27	±	2.37
	10^{-7}	10.80	±	0.26
	10^{-6}	9.60	±	1.65
$1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ (10^{-8} M) + No. 4107a	10^{-9}	62.63	±	1.04
	10^{-8}	58.67	±	1.20
	10^{-7}	52.53	±	1.11
	10^{-6}	10.73	±	1.40
$1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ (10^{-8} M) + No. 4102b	10^{-9}	58.83	±	0.80
	10^{-8}	41.30	±	1.32
	10^{-7}	12.53	±	1.17

- 15 以上の実施例で示されたように、本発明の化合物は単独処理ではHL-60細胞の分化誘導作用は認められないが、 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 によって引き起こされる分化誘導作用を抑制することがわかった。すなわち本発明の化合物は $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 に対するアンタゴニストとして作用することが示された。以上のことから本発明の化合物はビタミン D_3 過剰作用に基づく疾患の治療剤として有効であることがわかる。

(実施例 7-1)

錠剤の製造

1 錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

	化合物 No. 1207b	5 μ g
5	乳糖	230mg
	じゃがいもデンプン	80mg
	ポリビニルピロリドン	11mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg

- 10 本発明の化合物（化合物 No. 1207b）、乳糖およびじゃがいもデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの 20% エタノール溶液に均等に湿潤させ、20 メッシュのふるいを通し、45℃で乾燥させ、かつ再び 15 メッシュのふるいを通した。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

産業上の利用分野

- 15 本発明の上記式（1）または（3）で表されるビタミン D₃ 誘導体を有効成分とする薬剤は、炎症性呼吸器疾患の治療のために用いることができる。

また、本発明の上記式（1）で表されるビタミン D₃ 誘導体であって、ビタミン D₃ アンタゴニスト作用を有する化合物を有効成分とする薬剤は、ビタミン D₃ 過剰作用に基づく疾患の治療のために用いることができる。

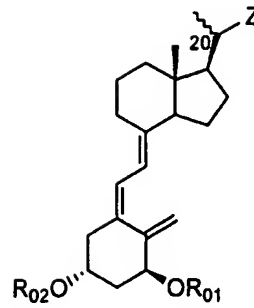
- 20 一方、本発明のビタミン D₃ 誘導体の血中カルシウム濃度上昇作用は、1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₃ と比較して顕著に低減されている。

- さらに、本発明の上記式（1）で表されるビタミン D₃ 誘導体は、細胞の成熟および分化の刺激、インターロイキン-2 産生阻害などの免疫抑制作用、さらには免疫相乗作用として、殺菌性酸素代謝物の産生および白血球の走化性反応を刺激する作用がある。したがって、本発明の上記式（1）で表されるビタミン D₃ 誘導体を有効成分とする薬剤は、悪性腫瘍、乾癬症、関節リウマチ、皮膚炎などの炎症性疾患および自己免疫性疾患、感染症の化学療法における補助剤、および単核食細胞が関連するその他の治療様相における治療剤となりうる。

- 30 このほか、本発明の上記式（1）で表されるビタミン D₃ 誘導体を有効成分とする薬剤は、高血圧症の治療、真性糖尿病の治療、毛髪成長の促進、アクネ、骨粗鬆症の治療のためにも用いることができる。

請求の範囲

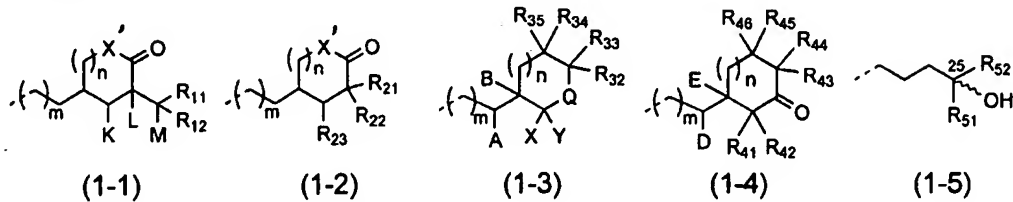
1. 下記一般式 (1)



(1)

(式中、 R_{01} および R_{02} はそれぞれ独立に水素原子、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、メトキシメチル基、またはテトラヒドロ-4H-ピラン-2-イル基を表す。

- 10 Zは下記式 (1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5) のいずれかを表す。



上記式 (1-1) ~ (1-5) 中、

mは0~2の整数を表す。

nは0~2の整数を表す。

- 15 X' は酸素原子またはNHを表す。

R_{11} および R_{12} は同一または異なり、水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

K、L、Mは、すべて水素原子；Mが水素原子で、KとLが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す；Kが水素原子で、LとMが一緒になって単結合を表し明示された単結合とともに二重結合を表す、のいずれかを表す。

- 20 R_{21} 、 R_{22} 、および R_{23} は同一または異なり、水素原子；水酸基；カルボキシ基；トリフルオロメチル基；ペンタフルオロエチル基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシカルボニル基； $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基； $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されて

いてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し; R_{21} と R_{22} は一緒になってそれらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表してもよい。

- Qは $>C(-F)-R_{31}$ あるいは $>N-R_{31}$ を表し、ここで R_{31} は水素原子;水酸基;トリフルオロメチル基;ペンタフルオロエチル基; $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基; $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基;または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、および R_{35} は同一または異なり、水素原子、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、または $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基を表す。

- 10 A、Bは同一または異なり、水素原子または水酸基を表すか、両者一緒になって単結合を表し、明示された単結合とともに二重結合を形成する。

X、Yは両者一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を表すか、どちらか一方が水素原子で他方が水酸基であるか、どちらか一方が水素原子で他方が $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基であることを表す。

- 15 R_{41} 、 R_{42} は同一または異なり、水素原子;水酸基;トリフルオロメチル基;ペンタフルオロエチル基; $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基; $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基;または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表すか、または両者一緒になって $C_1 \sim C_5$ のアルキリデン基を表すか、またはそれらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表す。

- 20 R_{43} 、 R_{44} は同一または異なり、水素原子;水酸基;トリフルオロメチル基;ペンタフルオロエチル基; $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基; $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基;または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表すか、または両者一緒になって $C_1 \sim C_5$ のアルキリデン基を表すか、またはそれらが結合する炭素原子とともに $C_3 \sim C_6$ の環状アルキル基を表す。

- 25 R_{45} 、 R_{46} は同一または異なり、水素原子;水酸基;トリフルオロメチル基;ペンタフルオロエチル基; $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基; $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基;または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

- 30 D、Eはともに水素原子を表すか、Dは水酸基でEは水素原子を表すか、DとE両者一緒になって単結合を表して明示された単結合とともに二重結合を表すか、またはEは R_{41} と一緒に単結合を表して明示された単結合とともに二重結合を表し、この場合、Dは水素原子または水酸基を表し、 R_{42} は水素原子;水酸基;トリフルオロメチル基;ペンタフルオロエチル基; $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基; $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基;または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアル

キルオキシ基；または水酸基、 $C_2 \sim C_5$ のアシルオキシ基、もしくは $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

- 5 R_{51} は $-\text{CONR}_{511}\text{R}_{512}$ 、 $-\text{COR}_{513}$ 、または $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_{514}\text{R}_{515}$ を表し、ここで R_{511} および R_{512} は同一または異なり、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、または両者一緒になって結合する窒素原子とともに $C_3 \sim C_8$ の窒素含有アルキル環あるいはモルホリノ基を表し、 R_{513} 、 R_{514} 、および R_{515} は同一または異なり、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。

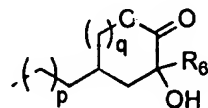
R_{52} はメチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはペンタフルオロエチル基を表す。

- 10 ただし、下記の化合物 (a)、(b)、(c) を除く。

(a) R_{21} と R_{22} 、 R_{32} と R_{33} 、 R_{34} と R_{35} 、 R_{41} と R_{42} 、 R_{43} と R_{44} 、 R_{45} と R_{46} のうちいずれかの組み合わせが、ともに水酸基であるか、ともにアルキルオキシ基であるか、水酸基とアルキルオキシ基である化合物。

(b) 上記式 (1) でZが下記式 (1-6)

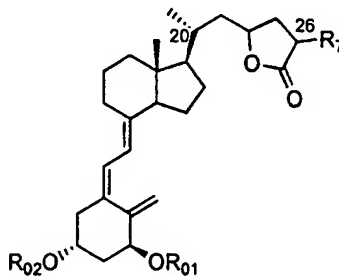
15



(1-6)

(式中、p および q は 0 または 1 の整数を表し、 R_6 は水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表す。) で表される化合物。

- 20 (c) 下記式 (2)



(2)

- 25 (式中、 R_{01} および R_{02} は上記式 (1) の定義に同じであり、20位の立体配置は (R) 配置であり、 R_7 はメチル基またはメチレン基を表す。ただし、 R_7 がメチレン基を表す場合、 R_7 と 26 位との結合は二重結合を表す。))

で表されるビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

2. 上記式(1)において、Zが(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)のいずれかである、請求の範囲第1項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上
5 許容される溶媒和物。

3. 上記式(1)において、Zが(1-1)である、請求の範囲第1項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

10 4. 上記式(1)において、Zが(1-2)である、請求の範囲第1項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

5. 上記式(1)において、Zが(1-3)である、請求の範囲第1項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

15

6. 上記式(1)において、Zが(1-4)である、請求の範囲第1項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

7. 上記式(1)において、Zが(1-5)である、請求の範囲第1項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。
20

8. 上記式(1)において、R₀₁およびR₀₂がともに水素原子である、請求の範囲第1項から第7項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

25

9. 上記式(1)において、mが0または1である、請求の範囲第1項から第6項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

10. 上記式(1)において、nが0または1である、請求の範囲第1項から第6項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。
30

11. 上記式(1)において、X'が酸素原子である、請求の範囲第3項または第4項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

12. 上記式(1)において、R₁₁およびR₁₂が同一または異なり、水素原子、メチル基、またはエチル基である、請求の範囲第3項に記載のビタミンD₃誘導体または
35

その医薬上許容される溶媒和物。

13. 上記式(1)において、Kが水素原子で、LとMが一緒になって単結合を表し、
明示された単結合とともに二重結合を表すものである、請求の範囲第3項に記載のビ
5 タミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

14. 上記式(1)において、R₂₁およびR₂₂が同一または異なり、水素原子、水酸
基、もしくはC₁~C₄のアルキル基であるか、またはR₂₁とR₂₂が一緒になってそ
れらが結合する炭素原子とともにC₃~C₆の環状アルキル基を表すものである、請求
10 の範囲第4項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

15. 上記式(1)において、R₂₃が水素原子または水酸基である、請求の範囲第4
項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

16. 上記式(1)において、R₂₁、R₂₂、およびR₂₃の組み合わせが、

- (a) R₂₁、R₂₂、R₂₃がすべて水素原子
- (b) R₂₁およびR₂₂がメチル基で、R₂₃が水素原子
- (c) R₂₁とR₂₂の組み合わせがメチル基と水酸基で、R₂₃が水素原子
- (d) R₂₁とR₂₂の組み合わせがメチル基と水酸基で、R₂₃が水酸基
- (e) R₂₁とR₂₂は一緒になって結合する炭素原子とともにシクロプロピル基を形
成し、R₂₃が水素原子

のいずれかである、請求の範囲第4項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上
許容される溶媒和物。

17. 上記式(1)において、Qが>C(-F)-R₃₁である、請求の範囲第5項に
記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

18. 上記式(1)において、Qが>N-R₃₁である、請求の範囲第5項に記載のビ
タミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

30

19. 上記式(1)において、R₃₁が水素原子；水酸基；または水酸基、C₂~C₅の
アシルオキシ基、もしくはC₁~C₄のアルキルオキシ基で置換されていてもよいC₁
~C₄のアルキル基である、請求の範囲第5項に記載のビタミンD₃誘導体またはその
医薬上許容される溶媒和物。

35

20. 上記式(1)において、R₃₂、R₃₃、R₃₄、およびR₃₅が水素原子である、

請求の範囲第5項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

21. 上記式(1)において、A、Bがともに水素原子であるか、またはAが水酸基でBが水素原子であるか、またはAとBが一緒になって単結合を表して明示された単結合とともに二重結合を形成する、請求の範囲第5項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

22. 上記式(1)において、X、Yは両者一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を表す、請求の範囲第5項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

23. 上記式(1)において、R₄₁、R₄₂がともに水素原子であるか、または両者一緒になってメチレン基を表すものである、請求の範囲第6項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

24. 上記式(1)において、R₄₃、R₄₄がともに水素原子であるか、または両者一緒になってメチレン基を表すものである、請求の範囲第6項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

25. 上記式(1)において、R₄₅、R₄₆がともに水素原子である、請求の範囲第6項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

26. 上記式(1)において、D、Eがともに水素原子であるか、またはDとEが一緒になって単結合を表して明示された単結合とともに二重結合を形成するか、またはDが水素原子であり、EとR₄₁が一緒になって単結合を表して明示された単結合とともに二重結合を形成する、請求の範囲第6項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

27. 上記式(1)において、R₅₁が-CONR₅₁₁R₅₁₂または-COR₅₁₃である、請求の範囲第7項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

28. 上記式(1)において、R₅₁が-CONR₅₁₁R₅₁₂である、請求の範囲第7項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

29. 上記式(1)において、R₅₁が-COR₅₁₃である、請求の範囲第7項に記載

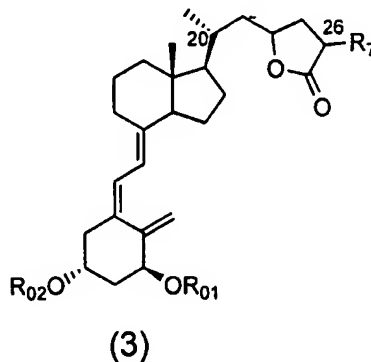
のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

30. 上記式(1)において、R₅₁が-CONR₅₁₁R₅₁₂であり、R₅₁₁およびR₅₁₂が同一または異なり、メチル基またはエチル基であるか、または両者一緒になって
5 それらが結合する窒素原子とともにアジリジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、もしくはモルホリノ環である、請求の範囲第7項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

31. 上記式(1)において、R₅₁が-COR₅₁₃であり、R₅₁₃がメチル基または
10 エチル基である、請求の範囲第7項に記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

32. 上記式(1)において、R₅₂がメチル基である、請求の範囲第7項に記載のビ
15 タミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物。

33. 治療有効量の、下記一般式(3)で表されるビタミンD₃誘導体またはその医
薬上許容される溶媒和物を含有する、炎症性呼吸器疾患治療剤。



(式中、R₀₁、R₀₂、およびR₇は上記式(2)の定義に同じ。)

34. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第32項のいずれかに記載のビタミンD
3 誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する、炎症性呼吸器疾患治療剤。

35. 炎症性呼吸器疾患が、急性上気道感染症、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、
慢性下気道感染症、肺気腫、肺炎、気管支喘息、肺結核後遺症、急性呼吸窮迫症候群、
嚢胞性線維症、および肺線維症からなる群から選ばれる1種または2種以上の炎症性
呼吸器疾患である、請求の範囲第33項または第34項に記載の炎症性呼吸器疾患治

療剤。

36. 急性上気道感染症が、かぜ、急性咽頭炎、急性鼻炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、急性喉頭炎、急性喉頭蓋炎、および急性気管炎からなる群から選ばれる1種または2種以上の疾患である、請求の範囲第35項に記載の炎症性呼吸器疾患治療剤。

10

37. 慢性下気道感染症が、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、および気管支拡張症からなる群から選ばれる1種または2種以上の疾患である、請求の範囲第35項に記載の炎症性呼吸器疾患治療剤。

15

38. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第32項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫、肺結核後遺症、および嚢胞性線維症からなる群から選ばれる1種または2種以上の炎症性呼吸器疾患の治療剤。

20

39. 治療有効量の、請求の範囲第1項から第32項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物を含有する、悪性腫瘍、関節リウマチ、骨粗鬆症、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、乾癬症、および皮膚炎からなる群から選ばれる疾患の治療剤。

25

40. 請求の範囲第2項、第4項から第11項、第14項から第32項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物であって、ビタミンD₃アンタゴニスト作用を有する化合物。

30

41. 治療有効量の、請求の範囲第40項に記載の化合物を含有する、ビタミンD過剰に基づく高カルシウム血症治療剤。

42. 治療有効量の、請求の範囲第40項に記載の化合物を含有する、副甲状腺機能低下症の治療剤。

43. 治療有効量の、請求の範囲第40項に記載の化合物を含有する、軟骨代謝異常疾患の治療剤。

35

44. 請求の範囲第1項から第32項のいずれかに記載のビタミンD₃誘導体またはその医薬上許容される溶媒和物と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C401/00, C07F7/18, A61K31/59, A61P3/02, A61P3/14, A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C401/00, C07F7/18, A61K31/59, A61P3/02, A61P3/14, A61P11/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 98/58909, A1 (Teijin Limited), 30 December, 1998 (30.12.98) & EP, 970948, A1	1-44
A	EP, 619305, A1 (TEIJIN LIMITED), 12 October, 1994 (12.10.94) & JP, 6-329696, A & US, 5604257, A	1-44
PA	JP, 11-49747, A (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), 23 February, 1999 (23.02.99) (Family: none)	1-44
A	JP, 7-173133, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 1995 (11.07.95) (Family: none)	1-44

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 17 January, 2000 (17.01.00)	Date of mailing of the international search report 25 January, 2000 (25.01.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Patent provided by Sughrue Mion, P.C. <http://www.sughrue.com>

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 1 C07C401/00, C07F7/18, A61K31/59, A61P3/02, A61P3/14, A61P11/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 1 C07C401/00, C07F7/18, A61K31/59, A61P3/02, A61P3/14, A61P11/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 98/58909, A1 (帝人株式会社) 30. 12月. 1998 (30. 12. 98) &EP, 970948, A1	1 ~ 4 4
A	EP, 619305, A1 (TEIJIN LIMITED) 12. 10月. 1994 (12. 10. 94) &JP, 6-329696, A &US, 5604257, A	1 ~ 4 4
PA	JP, 11-49747, A (帝国臓器製薬株式会社) 23. 2月. 1999 (23. 02. 99) (ファミリーなし)	1 ~ 4 4
A	JP, 7-173133, A (中外製薬株式会社) 11. 7月. 1995 (11. 07. 95) (ファミリーなし)	1 ~ 4 4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 01. 00

国際調査報告の発送日

25.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

印

4H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443